FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1970

oooooooooo

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SALON Michel

né le 10. Juillet 1944 à Neuilly sur Seine 92

oooooooo

Présentée et soutenue publiquement le

Titre: THERAPEUTIQUE MODERNE DU DIABETE PAR UN NOUVEL HYPOGLYCEMIANT ORAL :

LE DAONIL

Président : Monsieur le Professeur DOMART

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme

A mes Parents

A tous les miens

A mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551624_0044

A Monsieur le Professeur DOMART

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence du Jury de cette thèse.

En hommage respectueux.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Au Docteur Claude Henri DURAND

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique Pédiatrique à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris.

Médecin Chef de Service de Pédiatrie au Centre Hospitalier de Pontoise.

Au Docteur Robert DASSENCOURT

Ancien Interne de l'Hopital Saint Joseph de Paris

Médecin des Hôpitaux de la Région de Paris.

Membre du Conseil Régional de l'Ordre des Médecins.

Médecin Chef de Service de Médecine Générale au Centre Hospitalier de Pontoise.

qui nous ont apporté leur précieux concours pour le présent travail

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Au Docteur Claude Henri FRAIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris.

Médecin Chef de Service de Médecine au Centre Hospitalier de Pontoise.

Au Docteur Robert DASSONCOURT

Ancien Interne de l'Hôpital Saint Joseph de Paris

Médecin des Hôpitaux de la Région de Paris.

Membre du Conseil Régional de l'Ordre des Médecins.

Médecin Chef de Service de Médecine interne au Centre Hospitalier de Pontoise.

qui nous ont apporté leur précieux concours pour le présent travail

en témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

En remerciement aux Laboratoires

HOECHST SOMEDIA S. A

qui nous ont apporté un précieux concours en voulant bien nous fournir les documents nécessaires à la réalisation de cette thèse.

CHAPITRE I :

INTRODUCTION ..... Pages I à 2

CHAPITRE II :

PHYSICO-CHIMIE ..... Pages 3 à 7

CHAPITRE III :

TOXICITE TERATOLOGIE ..... Pages 8 à 9

CHAPITRE IV :

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU
GLIBENCLAMIDE HB 4I9 ..... Pages I0 à 29

CHAPITRE V :

ETUDE DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE
DU HB 4I9 (DAONIL) PAR LA METHODE
D'ENREGISTREMENT CONTINU DE LA
GLYCEMIE ..... Pages 30 à 42

CHAPITRE VI :

LE DAONIL EN THERAPEUTIQUE ..... Pages 43 à 46

CHAPITRE VII :

LE DAONIL MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE ..... Pages 46 à 52

CHAPITRE VIII :

QUELQUES CAS CLINIQUES ..... Pages 53 à 56

CHAPITRE IX :

CONCLUSION ..... Pages 56 à 59

I INTRODUCTION

On possède actuellement des certitudes concernant le mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants et anti-diabètiques.

Ces substances stimulent la cellule bêta insulino-sécrètrice des îlots de Langerhans du pancréas libérant dans le sang d'un sujet normal une quantité accrue d'insuline endogène. En outre, ces mêmes cellules bêta continuent à sècreter l'insuline pendant un certain temps, même après l'interruption de l'administration du produit.

Ces substances pharmacologiques activent donc le processus physiologique de l'insulino-sécrétion dans le sens de sa rapidité, de son intensité et de sa durée.

Soixante à soixante-cinq pour cent des sujets diabètiques souffrent d'une certaine paresse de l'insulino-sécrétion, car, pour un même stimulus glucosé, leurs cellules bêta sécrètent l'insuline moins intensément et moins rapidement que les cellules bêta d'un sujet normal.

Les sulfamides hypoglycémiants corrigent cette paresse. Ces substances peuvent donc être considérées comme correctrices totales ou partielles du trouble physiopathologique qui caractérise un grand nombre de diabètiques.

Comme toutes les cellules de l'organisme, les cellules bêta des îlots de Langerhans naissent, vivent, travaillent et meurent. Elles se renouvellent sous l'influence de facteurs régulateurs physiologiques. Les sulfamides hypoglycémiants stimulent ces impulsions et activent la néogenèse des cellules bêta.

Les sulfamides hypoglycémiants renforcent également les effets hypoglycémiants propres de l'insuline.

Récemment a été mise en évidence une propriété complémentaire remarquable des sulfamides hypoglycémiants. Ils renforcent les effets stimulants propres qu'exerce le glucose sur la sécrétion d'insuline. Il existe une synergie, en ce qui concerne l'insulino-sécrétion, entre le glucose et les sulfamides hypoglycémiants.

.../...

Le glibenclamide possède dans son ensemble le faisceau des activités pharmacologiques qui déterminent l'activation des processus physiologiques impliqués dans l'insulino-sécrétion, l'activité de l'insuline et la génèse des cellules bêta.

Il est le résultat de longues et patientes recherches expérimentales et cliniques au cours desquelles des milliers de substances ont été mises à l'épreuve.

Le but à atteindre était d'accroitre d'une manière considérable et évidente l'activité, l'index thérapeutique, la tolérance par l'organisme des produits jusqu'ici proposés. La mise au point du glibenclamide démontre que cette étape importante dans le domaine de la thérapeutique antidiabètique a été franchie.

-o-o-o-o-o-

II PHYSICO-CHIMIE

Le DAONIL ou glibenclamide ou HB 4I9 (code expérimental) présente les particularités chimiques suivantes :

Un radical aryl-amino-alkyl, rattaché au groupement général des sulfonyl urées, différencie nettement le DAONIL des sulfonyl urées classiquement utilisées jusqu'à ce jour et lui confère des propriétés pharmacologiques particulières.

Le DAONIL se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, cristalline, inodore, sans goût particulier et stable. Il s'agit du :

N [({Methoxy- 2 - chloro - 5 - benzamido} - 2 éthyl) - 4 benzene sulfanyl]

N' - cyclohéxyl - urée.

I° Propriétés physico-chimiques

Poids moléculaire : 494,02

Point de fusion : I7I à I74°C

Constante de dissociation : pK = 6,5

Solubilité dans l'eau : elle est fonction du pH et le DAONIL atteint un maximum de solubilité pour les pH alcalins.

2° Etude analytique

L'étude analytique du produit par spectrométrie, fluorimétrie ou calorimétrie n'est possible chez l'animal, au cours des expérimentations, que pour des concentrations élevées dans les liquides biologiques. Chez l'homme, les concentrations pour les doses thérapeutiques utilisées sont trop faibles et l'on doit avoir recours au marquage de la molécule par le I4 C.

.../...

3° Métabolisme

a) chez l'animal

La résorption du DAONIL en fonction de la voie et de la durée d'administration a été étudiée chez le lapin, le chien et le rat, de même que le métabolisme, en utilisant la technique du marquage au I4 C ou la mesure spectrophotométrique des concentrations plasmatiques du DAONIL.

- Résorption

La résorption dépend essentiellement de la voie d'administration et de l'espèce animale choisie. Chez le lapin et le chien, la résorption du produit est pratiquement totale, quelle que soit la voie d'administration ; chez le rat, elle n'est que de 75% après administration orale.

Après administration orale de 5mg/kg de DAONIL à des chiens en bonne santé, le taux sanguin maximal est obtenu en I heure et la valeur atteinte est de 2mg pour I00ml. Cinq heures après l'administration, la concentration du produit est inférieure à Img pour I00ml.

Chez le lapin, après une seule administration de DAONIL, la concentration sanguine maximale est atteinte 4 à 6 heures après l'absorption du produit.

- Répartition dans l'organisme

"L'espace de diffusion" du DAONIL représente environ 20% du poids corporel, la substance se répartissant essentiellement dans le secteur extra-cellulaire.

Chez le chien et le lapin, la concentration du DAONIL, après administration orale, est, dans le foie et les reins, triple de la concentration sanguine.

Dans les autres organes et tissus, elle est très inférieure.

.../...

- Métabolisme

Le DAONIL est métabolisé dans le foie et les produits de dégradation sont rapidement transportés par la bile. La proportion de métabolites et de produits non dégradés contenue dans la bile varie avec les espèces. Chez le rat, la bile ne contient que les métabolites. Chez le lapin et le chien, on retrouve encore un tiers de produit actif.

Les métabolites principaux MI et M2 proviennent de l'hydroxylation en position 3 et 4 du cyclohexyl. Ces dérivés hydroxyles possèdent encore une discrète activité hypoglycémiante.

Outre cette hydroxylation, il peut y avoir rupture au niveau du groupement ethyl 3 avec formation de deux métabolites M4 et M5. Au cours de la dégradation, un produit intermédiaire M3 est vraisemblablement formé par la liaison avec un groupement éthyl.

- Demi-vie

La demi-vie du DAONIL est différente suivant les animaux étudiés. Chez le lapin, après administration I.V de IOmg/kg, elle est de 4 à 7 heures.

- Excrétion

Le produit non résorbé est éliminé sans modification dans les fécès.

Les urines et les fécès constituent les voies d'élimination du DAONIL, avec prédominance de l'une de ces deux voies suivant l'espèce animale, la dose et la durée d'administration du DAONIL.

Ainsi, chez le rat et le chien, quels que soient le mode d'administration et la durée, 90% de l'excrétion se font dans les selles ; alors que chez le lapin, après une administration unique de DAONIL par voie I.V ou par voie orale, l'excrétion se fait à égalité dans les fécès et les urines.

Pour les trois espèces, l'excrétion est pratiquement totale 5 jours après l'administration du produit.

.../...

b) Chez l'homme

Les recherches pharmacodynamiques ont été entreprises chez 6 sujets sains volontaires qui ont reçu une dose unique de HB 419 :

I mg en I.V et

5 mg per os

Ces patients étaient à jeun au début de l'expérience ; pendant les 4 heures qui ont suivi l'administration du produit, ils ont reçu chaque heure 2 biscuits et de l'eau minérale, puis une nourriture normale. On a gardé toutes les urines et toutes les selles pendant 5 jours consécutifs.

DONNEES :

I) Taux sanguins et pharmacodynamique

- Après administration I.V de I mg de HB, l'hémikrèse de lélimination est de 6,6 heures ; l'hémikrèse de l'extravasation est de 23 minutes.

- Après administration orale de 5 mg de HB, la concentration sanguine du produit est à son maximum (0,044 µg/ml) 4 heures après la prise.

Les données pharmacodynamiques permettent de calculer une absorption d'environ 45% de la dose administrée. Le rapport R (= dose initiale/ dose d'entretien), calculé pour un intervalle de temps de 24 heures ne permet pas l'accumulation du produit.

2) Mesure de la radioactivité excrétée dans les selles et les urines

- Après administration I.V de I mg de HB :

l'élimination totale après 2 jours est d'environ 94%, de 99 ± 6% après 5 jours (54 ± 10% dans les urines, 45 ± 9% dans les selles).

.../...

- Après administration orale de 5 mg de HB :

l'élimination totale après 2 jours est d'environ 90%, de 95 ± 2% après 5 jours (23 ± 3% dans les urines, 72 ± 4% dans les selles).

3) Métabolisme

On retrouve 3 métabolites du HB chez l'homme : MI, M2 et M6. MI est le principal de ces métabolites, on le trouve dans le sérum, les urines et les selles ; c'est le dérivé hydroxylé en position 4 - trans du cyclohexyle. M2 est retrouvé en faibles quantités dans le sérum, ainsi que dans les urines et les selles ; il est hydroxylé au niveau du même noyau, mais en position 3 cis. Le métabolite M6 n'a pu, jusqu'à présent, être retrouvé qu'en quantités minimes dans les urines, et sa formule n'est pas encore identifiée.

Le HB 419, qu'il soit absorbé ou administré par voie I.V, n'est éliminé que s'il a été métabolisé. Le HB retrouvé intact au niveau des selles n'a pas été absorbé. La quantité de HB absorbée déterminée d'après les calculs des bilans s'accorde avec celle donnée par les calculs pharmacodynamiques.

-o-o-o-o-o-o-

.../...

III TOXICITE-TERATOLOGIE

I°) Toxicité

L'absence de toxicité du produit a été mise en évidence par BOISSIER et HEBOLD et coll. tout au long de l'expérimentation animale, quelles que soient la voie d'administration choisie ou la durée de l'expérimentation, et ce pour des doses très élevées.

a) Toxicité aigue

La DL 50 après administration orale d'une seule dose de DAONIL n'a pu être déterminée, en raison de l'enorme quantité de substance à absorber en une seule fois.

- Pour le chien et le lapin, elle est supérieure à IO g/kg de poids corporel,

- Pour le rat, la souris et le cobaye, elle est supérieure à I5 g/kg de poids corporel; ce qui correspond à des doses 2 à 3000 fois supérieures à celles utilisées en clinique humaine.

La durée de l'observation a été de 2I jours et n'a pas montré de modification du comportement ou d'apparition de troubles convulsifs.

b) Toxicité à moyen terme

L'administration quotidienne de DAONIL, à raison de 2000 mg/kg de poids corporel pendant 45 jours consécutifs n'a entrainé aucune altération viscérale chez des rats en période de croissance.

c) Toxicité chronique

La toxicité chronique a été étudiée chez des rats, des chiens et des chats.

L'administration de doses orales correspondant environ à 200 fois la dose limite active chez différentes espèces pendant plus de 6 mois n'a pu susciter :

- ni troubles du comportement

- ni différence dans les résultats biologiques

.../...

.../...

enregistrés chez des animaux traites et des animaux témoins.

- ni lésions organiques décelables à l'autopsie ou au cours des examens histologiques et, en particulier, pas de lésions hépatiques ou rénales.

Les courbes de croissance pondérale, enregistrées chez des rats ayant absorbé 100, 200 et 400mg/kg pendant 3 mois, n'ont présenté aucune différence avec celles enregistrées chez des rats témoins après le même laps de temps.

2°) Teratologie

L'étude d'une éventuelle action tératogène du DAONIL a été effectuée en France par BOISSIER chez la souris, le rat et le lapin, en utilisant des doses importantes par rapport à l'activité pharmacologique du produit (jusqu' à 250 mg/kg) et en Allemagne chez les mêmes animaux, en administrant jusqu'à 2000 mg/kg. Les lapins utilisés avaient été sélectionnés pour leur sensibilité particulière au Thalidomide.

Avec ces doses, il n'a pas été possible d'obtenir des malformations ou des anomalies constitutionelles, tant chez les nouveaux nés que chez les foetus.

Il n'a pas été non plus enregistré de mortalité foetale ou maternelle.

-o-o-o-o-o-o-

IV ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU GLIBENCLAMIDE (HB 4I9)

Ces vingt-cinq dernières années, depuis la découverte de l'action hypoglicémiante de certaines sulfonylurées, de nombreuses structures chimiques ont été expérimentées par divers laboratoires universitaires ou industriels pharmaceutiques.

Ces études ont conduit à un nouveau sulfamide hypoglycémiant extrêmement actif le N-{[< méthoxy-2-chloro-5-benzamido >-2 éthyl] -4 benzène sulfonyl} N'-cyclo hexylurée. Ce produit a encore été appelé HB 4I9 et sa dénomination commune internationale est Glibenclamide.

ACTIVITE ET MODE D'ACTION DE CETTE SUBSTANCE

I) Effets du HB 4I9 sur la sécrétion d'insuline explorée à l'aide du pancréas isolé et perfusé du rat.

La préparation de pancréas isolé et perfusé du rat a permis d'explorer les effets directs du HB 4I9 sur le pancréas et en particulier sur les cellules bêta des îlots de Langerhans.

Dans la technique mise au point en laboratoire, le pancréas est prélevé après anesthésie au Nembutal chez des rats Wistar mâles pesant de 300 à 350 g et nourris "ad libitum" jusqu'au moment de l'expérience. Le pancréas est complétement libéré de tous les organes ou tissus voisins, en particulier du duodémum et de la rate. Il est perfusé par son système artériel, en circuit ouvert, la pression à l'entrée de l'organe est comprise entre 2 et 3,5 cm de mercure. Le liquide efferent de l'organe s'écoule librement par la veine porte sectionnée, il est receuilli à la partie inférieure de la cuve qui contient le pancréas. Le débit peut être ainsi à tout instant mesuré ; il est dans les expériences de l'ordre de 2 ml/min.

Le liquide de perfusion est une solution tampon au bicarbonate dont la composition par litre est la suivante : NaCl : 7,28 g - KCl : 0,354 g - $CaCl_2$: 0,282 g - $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0,294 g - KH_2PO_4 : 0,I62 g - $NaHCO_3$: I,54g

.../...

Ce liquide est additionné d'albumine de boeuf purifiée (2 g/l) et de glucose (I,5 g/l). Un mélange d'oxygène (93%) et de gaz carbonique (7%) est mis à barboter dans le liquide à la pression atmosphèrique. Le pH de la solution est environ de : 7,I5.

Dans toutes les expériences, il s'est écoulé une période de stabilisation de la préparation d'une durée de 30 minutes entre la mise en perfusion de l'organe et le premier prélèvement destiné au dosage de l'insuline. Un deuxième prélèvement était fait à un intervalle de I5 minutes. Ces deux prélèvements (temps : I5 et temps : zéro) correspondent à la période témoin et permettent de connaitre la sécrétion de l'organe sous concentration de glucose de I,5 g par litre. Une infusion de HB 4I9 est établie à partir du temps zéro, pendant I5 minutes et le débit d'insuline est alors mesuré à des intervalles de 5 minutes. Après arrêt de l'infusion de HB 4I9, des prélèvements sont encore effectués pendant 60 minutes.

L'insuline sécrétée est dosée dans le liquide efférent de la préparation par la méthode radio-immunologique B de Hales et Randles.

Vingt expériences ont été réalisées en utilisant des concentrations différentes de HB 4I9 s'échelonnant de 500 µg/l à I µg/l.

On constate que l'addition de HB 4I9 à la concentration de 50 µg/l accroît d'une manière considérable (plus de 200%) la quantité d'insuline sécrétée. La faible concentration de I ug/l augmente encore le débit d'insuline d'environ I50%. Dans les expériences représentées, la sécrétion moyenne au temps zéro était de 48 ng/min pour la première série d'expériences et de 54 ng/min pour la deuxième.

Point important, alors que l'addition de HB 4I9 au liquide de perfusion ne dure que I5 minutes, l'action insulino-sécrétrice se prolonge longtemps au-delà, pendant environ une heure. On remarquera que les effets insulino-sécréteurs de la concentration faible (I µg/l) s'installe plus lentement que ceux provoqués par la concentration forte (50 µg/l); ils se prolongent cependant longtemps.

.../...

Les caractères de cette action insulino-sécrétrice du HB 4I9 sont donc différents de ceux du glucose seul sur cette préparation. On a en effet pu montrer d'autre part, qu'il existe une synergie potentialisatrice entre les effets du glucose et ceux du sulfamide hypoglycémiant. Cela signifie que les effets combinés des deux substances sont supérieurs à l'addition des effets de chacune d'entre elles, prise isolément dans les conditions expérimentales où l'on a opéré.

2) Expériences effectuées chez le chien normal, afin de mettre en évidence et de déterminer l'action du HB 4I9 sur la glycémie, le produit étant administré par voie intraveineuse.

On a opéré sur le chien éveillé de sexe mâle ou femelle, de poids compris entre I2 et I6 kg. Tous les animaux avaient reçu leur dernier repas I8 heures avant le début de l'expérience.

Les prises de sang étaient effectuées avant et après l'administration de la substance par ponction des veines céphaliques.

La détermination du taux de glucose dans le sang a été réalisée à l'aide de l'auto-analyseur Technicon, méthode au ferricyanure de potassium sur sang hémolysé.

Chaque expérience avait une durée de 24 heures; 38 expériences ont été réalisées. Le produit était administré par injection dans la veine saphène. Sa solubilisation était facilitée par l"addition d'une quantité adéquate de NaOH IN et par un léger chauffage.

On constate que l'effet hypoglycémiant de la substance se manifeste rapidement et d'une manière profonde. Il est pratiquement maximum en 1 heure. Cet effet est d'autant plus intense que la dose administrée s'accroît. On constate que l'effet hypoglycémiant peut se prolonger pendant environ 24 heures. Des doses très importantes de HB 4I9 ont provoqué dans certains cas des manifestations hypoglycémiques.

La dose limite d'activité (dose qui abaisse la glycémie d'environ I0%) se situe à 0,0I mg/kg/I.V.

La dose seuil (dose qui chez 50% des animaux abaisse la glycémie de 5 à I0%) est aux environs de 0,005 mg/kg/I.V

.../...

3) Action du HB 4I9 sur la glycémie du chien éveillé lorsque le produit est administré "per os".

Il était important de savoir si le produit était résorbé par le tube digestif et si, de ce fait, l'action hypoglycémiante de la substance pouvait se manifester après administration"per os".

Les expériences ont été réalisées sur I0 chiens éveillés ayant reçu leur dernier repas I8 heures auparavant. La quantité de produit correspondant aux doses choisies était mise en cachets et placée dans la geule de l'animal qui la déglutissait. Les doses utilisées ont été de 0,2 mg/kg (4 chiens) et de 2 mg/kg (6 chiens).

L'action hypoglycémiante se manifeste après un temps de latence qui est de 2 heures environ. Cette action se prolonge pendant plus de 24 heures, même lorsque le produit est administré à la dose la plus faible.

La durée de l'hypoglycémie maxima est la plus prolongée avec la dose la plus forte.

Il est donc certain que la substance est absorbée par "voie digestive" et qu'elle manifeste, administrée par cette voie son action hypoglycémiante.

4) Action insulino-sécrétrice du HB 4I9, chez le chien anesthésié, le produit étant administré par voie intra-veineuse et l'insulinémie étant dosée dans le sang veineux pancréatico-duodénal.

On a opéré sur des chiens de I4 à I8 kg qui avaient reçu leur dernier repas I8 heures avant l'expérience. Les animaux étaient anesthésiés à l'aide de Nembutal intraveineux à la dose de 30 mg/kg. La glycémie était dosée d'une manière continue pendant toute la durée de l'expérience en branchant un Auto-Analyseur Technicon sur une collatérale de la veine fémorale. La pression artérielle fémorale était enregistrée à l'aide d'un manomètre à mercure. Les prélèvements de sang pour le dosage de l'insuline étaient effectués dans la veine pancréatico-duodénale. Pour y parvenir, cette veine était sectionnée près de son abouchement dans la veine porte et une canule en forme de T était introduite entre les deux segments.

Par la branche libre du T, il était possible de prélever du sang afin d'y doser l'insuline par la méthode radioimmunologique B de Hales et Randle. En outre, les variations du débit sanguin, dans cette même veine, étaient soigneusement contrôlées.

Huit expériences ont été effectuées; cinq se sont prolongées pendant 7 heures, et trois pendant 3 heures. Les doses de HB 4I9 qui ont été utilisées étaient de 0,5 mg par Kg/I.V.

On peut constater que le HB 4I9 stimule la sécrétion d'insuline endogène et augmente de 500 à 600 p.I00 la sécrétion insulinique de base, estimée à la sortie du pancréas dans la veine pancréatico-duodénale. Cette stimulation quasi immédiate, s'accroît pendant 2 heures, atteint un maximum puis s'atténue progressivement; 7 heures après l'injection, le débit d'insuline est encore double de la sécrétion initiale enregistrée avant l'injection intraveineuse du produit.

5) <u>Action insulino-sécrétrice du HB 4I9 chez le chien éveillé, le produit étant administré "per os" et l'insulinémie étant dosée dans le sang d'une veine périphérique</u>.

Les expériences effectuées ont été au nombre de cinq.

Les animaux ont reçu leur dernier repas I8 heures avant l'administration du produit "per os", à la dose de 2 mg/kg. La glycémie ainsi que l'insulinémie ont été dosées sur le sang périphérique prélevé dans la veine jugulaire.

On peut constater que l'administration du produit "per os" est suivie de l'augmentation de la sécrétion d'insuline qui s'élève en 4 heures jusqu'à un maximum qui atteint en moyenne 7 fois la sécrétion de départ. Après cette vague d'insulinosécrétion, le rythme décroît; cependant, entre 6 et 24 heures après l'injection, le débit d'insuline demeure compris entre 3 et 5 fois le débit sécrétoire initial.

.../...

Cette expérience démontre donc que l'administration de HB 4I9 "per os" déclenche une insulinosécrétion abondante décelable dans la veine périphérique qui se prolonge pendant 24 heures environ dans les circonstances expérimentales on l'on s'est placé.

6) Effets de doses faibles de HB 4I9, représentant 5 fois la dose-limite, sur la glycémie et l'insulinémie dosées dans la veine pancréatico-duodénale du chien éveillé.

Dans ces expériences, l'animal était préparé la veille. Sous anesthésie au mébubarbital (Nembutal) et aseptiquement, un cathéter en polyéthylène était placé dans la veine pancréatico-duodénale. Ensuite le cathéter était amené hors de la cavité abdominale puis cheminait dans le tissu cellulaire sous-cutané jusqu'à sa sortie de l'organisme qui était située entre les deux omoplates.

L'animal était ensuite placé dans une cage spéciale où il se réveillait, pouvait se déplacer et avoir une vie quasi normale. Il demeurait, cependant, en relation, grâce à un dispositif spécial construit dans le laboratoire, avec les appareils d'analyse en continu. Les expériences, au nombre de quatre, ont été faites chez des animaux privés de nourriture depuis 48 heures. Elles ont permis de démontrer que le HB 4I9 administré par voir intraveineuse, à la dose de 0,05 mg/kg est un puissant agent insulino-sécréteur dont les effets se prolongent entre I6 et I8 heures dans les conditions précisées ci-dessus, c'est à dire les conditions de jeûne prolongé.

7) Absence d'action du HB 4I9 sur la glycémie du chien totalement dépancréaté.

Il est important de savoir si l'action hypoglycémiante du produit était due à la mise en jeu du même mécanisme que celui mis en évidence pour d'autres sulfamides hypoglycémiants, c'est-à-dire à la stimulation des cellules bêta des îlots de Langerhans et, en conséquence, à la libération d'insuline.

.../...

Pour en avoir la démonstration, on a opéré sur le chien totalement dépancréaté, par comparaison avec le chien normal. Les animaux normaux avaient reçu leur dernier repas I8 heures avant. Les animaux dépancréatés avaient subi l'ablation du pancréas 24 heures avant et étaient à jeun depuis 40 heures. Les deux groupes d'animaux étaient anesthésiés à l'aide de mébubarbital (Nembutal) à la dose de 30 mg/kg par voie intraveineuse. La glycémie était enregistrée "en continu" à l'aide de l'Auto-Analyseur Technicon. Le sang était prélevé dans la veine fémorale.

On constate que le HB 4I9, administré à des doses représentant 50 fois la dose limite, n'a aucune action sur la glycémie du chien privé de pancréas. Il en est de même lorsque des doses de 2 ou 5 mg/kg/I.V qui sont 200 ou 500 fois supérieures à la dose-limite active chez l'animal normal ont été administrées.

Il est intéressant de remarquer que ces animaux totalement dépancréatés étaient porteurs de leur foie. Ceci permet de penser qu'en l'absence de pancréas, le sulfamide HB 4I9 ne semble pas modifier sensiblement la glycogènolyse ou la glycogènoformation hépatique.

Il se confirme donc que l'action hypoglycémiante du HB 4I9 ne se manifeste pas si l'organisme a été privé totalement de tissu pancréatique. Ce fait suggérait fortement que le produit agissait en stimulant la sécrétion d'insuline.

8) <u>Comparaison des effets du HB 4I9 et du tolbutamide sur la glycémie du chien normal, dans les mêmes conditions expérimentales</u>.

C'est dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites pour l'étude du HB 4I9 que l'on a étudié les effets du tolbutamide.

Vingt expériences ont été effectuées sur des chiens mâles ou femelles ayant reçu leur dernier repas I8 heures avant le début de l'expérience.

On remarquera que les doses de tolbutamide qui ont été injectées par voie intraveineuse (2 mg/kg, 5 mg/kg, IOmg par kg, I5 mg/kg) sont supérieures à celles injectées lors des essais à l'aide du HB 4I9. La dose-limite de tolbutamide est de 2 mg/kg/I.V. La dose seuil du Tolbutamide est d'environ I mg/Kg/I.V.

Dans les conditions expérimentales où l'on a opéré, le HB 4I9 se montre donc en moyenne 240 fois plus actif que le Tolbutamide lorsque les doses sont évaluées en poids. Lorsque les doses sont évaluées en moles, l'activité du HB 4I9 est en moyenne égale à 440 fois celle du Tolbutamide.

9) Action potentialisatrice du HB 4I9 sur les effets hypoglycémiants propres de l'insuline, le phénomène étant étudié chez le chien dépancréaté.

On sait que les sulfamides hypoglycémiants antérieurement décrits sont capables de potentialisér les effets hypoglycémiants propres de l'insuline injectée. Ce phénomène a été démontré en opérant sur des chiens totalement dépancréatés afin de dissocier ce mécanisme de l'action essentielle insulino-sécrétrice des sulfamides qui s'exerce directement sur les îlots de Langerhans du pancréas.

Quatre expériences ont été réalisées sur le chien dépancréaté depuis I5 jours et traité correctement par l'insuline de manière à maitriser le diabète. La dernière injection d'insuline ordinaire était administrée 24 heures avant le début des expériences proprement dites et le dernier repas I8 heures avant.

Dans un premier temps, chaque animal était soumis à l'injection d'une dose-test d'insuline (0,33 U/kg) administrée par voie intraveineuse afin d'en déterminer l'action hypoglycémiante.

Vingt-quatre heures après, la même dose d'insuline était administrée dans les mêmes conditions, mais en plus, et aussitôt après, l'animal recevait du HB 4I9 à la dose de I mg/kg par voie intraveineuse. Le HB 4I9 potentialise dans le sens de la profondeur des effets, l'action hypoglycémiante propre de l'insuline.

Le HB 4I9 possède donc l'effet potentialisateur qui avait été reconnu aux sulfamides hypoglycémiants étudiés.

.../...

IO) Antagonisme sur l'insulino-sécrétion entre les effets inhibiteurs du diazoxide et les effets stimulateurs du HB 4I9.

L'antagonisme entre les effets insulino-sécréteurs du diazoxide et ceux du tolbutamide a été antérieurement démontré "in vivo" chez le chien anesthésié et"in vitro" sur le pancréas isolé et perfusé du rat. Il était interessant de savoir si le HB 4I9 possèdait vis à vis du diazoxyde un effet semblable à celui du Tolbutamide et si cet effet pouvait être obtenu avec des doses moindres.

On a opéré sur le chien anesthésié à l'aide de mébubarbital intraveineux (30 mg/kg/I.V) et héparine (5 mg par kg/I.V).

La glycémie a été dosée d'une manière continue à l'aide de l'Auto-Analyseur Technicon; un cathéter était introduit dans la veine fémorale par une des collatérales. Le débit d'insuline a été mesuré dans la veine pancréatico-duodénale.

On constate d'une manière nette que l'administration de HB 4I9 stoppe immédiatement l'action hyperglycémiante du diazoxyde ainsi que l'effet inhibiteur de cette substance sur l'insulino-sécrétion.

De même, on a recherché sur le pancréas isolé et perfusé du rat, si l'effet inhibiteur du diazoxyde sur l'insulino-sécrétion pouvait être supprimé par l'administration simultanée de HB 4I9. On a démontré qu'il en est bien ainsi.

Le HB 4I9 possède donc bien le même pouvoir que le Tolbutamide de s'opposer aux effets inhibiteurs qu'exerce le diazoxyde sur l'insulino-sécrétion.

Il demeurait cependant à établir si, à l'instar des autres sulfamides hypoglycémiants jusqu'ici étudiés, le glibenclamide possèdait la propriété de provoquer le développement des îlots de Langerhans et en particulier celui des cellules bêta insulino- sécrétrices (action bêtacytotrophique).

.../...

II) Hyperplasie des îlots de Langerhans et néogénèse des cellules bêta chez l'animal normal (souris et rat)

a) Etude quantitative :

Les expériences ont été réalisées sur deux lots de souris Swiss; le premier était constitué par 29 souris de sexe femelle de poids initial compris entre I5 et 20 g (lot A) (souris jeunes); le deuxième par 3I souris de sexe mâle dont le poids initial se situait entre 30 et 35 g (lot B) (souris adultes). Elles recevaient un régime standard complet équilibré et de l'eau de boisson à volonté.

Chaque lot a été divisé en trois groupes : un groupe de souris témoin et deux groupes de souris traitées par le HB 4I9 à deux doses différentes.

Les doses de HB 4I9 administrées ont été de 2 mg/kg et 5 mg/kg pour les souris du premier lot et de 5 mg/kg et I25 mg/kg pour celles du deuxième lot. Le produit a été administré en suspension dans une solution de gomme adragante à 0,5 %, par voie digestive, à l'aide d'une sonde oesophagienne. Les animaux témoins n'ont reçu que la solution de gomme adragante. La quantité de solution administrée dans tous les cas (témoins et traités) a été de I ml pour I00 g de poids. La durée de l'expérience a été de 35 jours.

Le prélèvement du pancréas a été effectué pour tous les animaux 24 heures après la dernière administration de produit, sous anesthésie au Nembutal. Afin de colorer les îlots de Langerhans sur l'animal vivant, selon la technique de Haist de Pugh, une solution de rouge neutre à 2,5 % dans du sérum physiologique était d'abord injectée dans la veine cave inférieure (I ml pour I00 g de poids). Le pancréas était prélevé dans sa totalité I5 minutes après l'injection et pesé. Ensuite, il était placé dans un récipient maintenu à la température de la glace fondante et découpé en petits fragments.

.../...

Ceux ci montés entre deux lames de verre maintenues par des pinces, ont été congelés rapidement dans un mélange de neige carbonique et d'alcool. Les préparations ont été ensuite conservées au congélateur à - 30°C jusqu'au moment de leurprojection. Les lames ont alors été ramenées à la température de la pièce et les images projetées ont été dessinées, puis soigneusement planimètrées. Les surfaces respectives des îlots et du pancréas total ont été ensuite calculées après correction par les grandissements utilisés.

On a alors déterminé le rapport :

$$\frac{\text{surface îlots}}{\text{surface totale du pancréas}}$$

qui est proportionnel au rapport :

$$\frac{\text{volume îlots}}{\text{volume total du pancréas}}$$

comme l'ont établi Haist et Pugh pour le rat. Le poids total du pancréas étant d'autre part connu, on a calculé la valeur suivante :

$$\frac{\text{surface îlots}}{\text{surface totaledu pancréas}} \times$$

poids du pancréas, que l'on a dénommé index insulaire et qui est directement proportionnelle au poids des îlots; c'est cette valeur qui a été utilisée pour tous les calculs statistiques. Les niveaux de significativité qui accompagnent les résultats ont été établis au moyen de tests F pratiqués après analyse de variance. On a procèdé aux comparaisons orthogonales suivantes : animaux traités par rapport au groupe témoin et groupes d'animaux traités entre eux.

.../...

De l'étude des résultats avec le lot A, il ressort que l'administration chronique de glibenclamide par voie orale, aux doses de 2 mg/kg et de 5 mg/kg par jour, augmente d'une manière indiscutable en 35 jours le poids des îlots, respectivement de 32,5 % et 25 %. Le groupe d'aniamux traités diffère significativement des témoins (p o,025); d'autre part, il n'apparait pas de différence significative entre les comportements des deux groupes d'animaux traités.

En ce qui concerne le lot B, on voit que la dose de 5 mg/kg par jour a provoqué une augmentation du poids des îlots de 23 %, résultat pratiquement identique à celui trouvé dans la première série d'expériences, et celle de I25 mg/kg et par jour une augmentation de 25,6 %. Le groupe des animaux traités est également, dans cette seconde série d'expériences, significativement différent des témoins (p = 0,0I). D'autre part, comme dans la première série d'expériences, il n'apparait pas de différence significative entre le comportement des animaux traités respectivement par 5 mg/kg et I25 mg/kg. L'augmentation importante de la dose à I25 mg/kg ne parait donc pas avoir de pouvoir néoformateur sur l'appareil insulaire, supérieur à celui des doses les plus faibles que l'on a utilisées, dans les conditions expérimentales où l'on s'est placé.

D'après l'ensemble de ces résultats, le glibenclamide administré chroniquement, provoque une augmentation indiscutable de la masse du pancréas endocrine. Cet effet a été observé indifféremment sur les souris adultes et sur celles en voie de croissance, ainsi que sur les souris mâles et femelles.

Il s'avère donc, que de même que les sulfamides hypoglycémiants précédemment étudiés (glybuthiazol, tolbutamide, carbutamide, chlorpropamide, azépinamide), le glibenclamide (HB 4I9) s'est révélé doué de la propriété de stimuler la formation de tissu insulaire.

.../...

b) Etude histologique

Histologiquement, l'action bêta-cytotrophique des îlots s'est traduite chez les rats traités pendant 47 jours, par la polynésie insulaire (augmentation du nombre des îlots ainsi que par leur hyperplasie (augmentation de la surface des îlots).

Le développement d'îlots voisins juxtaposés donnait l'aspect d'îlots considérablement agrandis et multilobés. La limite conjonctive entre les îlots paraissait avoir disparu. A la fin du traitement, les cellules bêta étaient relativement riches en granules d'insuline. Ce fait suggère que, bien que chroniquement stimulées par le glibenclamide, les cellules bêta s'avèrent capables de synthétiser l'insuline qui peutêtre libérée et jouer son rôle métabolique. Les nouvelles cellules bêta naissaient au dépens des cellules canaliculaires et des cellules indifférenciées (ou "cellules intermédiaires").

Ces constations sont parfaitement en accord avec les observations antérieures. Elles sont également en accord avec les observations de Bunnag et Warner (1966) éffectuées chez la souris traitee chroniquement par le tolbutamide (250 mg/kg intra-peritonéal). Utilisant les méthodes radioautographiques, ces auteurs ont constaté que le nombre des îlots augmentait (+ 62 % chez les traités en 4 mois par rapport aux témoins), que l'index radioactif et l'index mitotique s'élevait considérablement dans les cellules canaliculaires et les cellules insulaires, alors que les index des cellules acineuses ne subissaient pratiquement pas de modification.

Il convient de remarquer que l'excès d'insuline endogène dans le sang qui est produit par la stimulation des cellules bêta n'a pas détermine la réduction de la croissance des îlots de Langerhans, comme le feraient d'après Haist chez le rat, les injections d'insuline endogène.

.../...

I2) Action bêta-cytotrophique exercée par le glibenclamide sur le pancréas du chien normal, envisagée du point de vue de la glycémie et de la sécrétion d'insuline.

On s'est demandé si l'action bêtacytotrophique des sulfamides hypoglycémiants n'était pas seulement une expression morphologique et pondérale sur les îlots de Langerhans, mais si elle se traduisait également par une manifestation fonctionnelle telle que la synthèse et la libération d'une quantité accrue d'insuline endogène.

Trois chiens normaux adultes agés de 2 ans, d'un poids de I5 kg, en bonne santé, ont été soumis pendant 5 mois à l'administration quotidienne de glibenclamide (HB 4I9) à la dose de 2 mg/kg "per os" et par jour. Leur régime alimentaire était constitué par 30 g de viande crue de cheval par kg et par jour, administrée en deux repas.

a) Des courbes nycthémérales de glycémie ont été établies au début et au cours du traitement, afin d'étudier l'évolution de la glycémie après une prise orale de HB 4I9 (2 mg/kg), le dernier repas était administré la veille, I8 heures avant l'expérience. Les glycémies ont été dosées à l'aide de l'Auto-Analyseur Technicon par la méthode au ferricyanure de potassium sur sang hémolysé.

Il ressort les faits suivants :

- Lors de la première administration de HB 4I9 per os, la glycémie n'est pas encore revenue à un taux normal 24 heures après la prise, ce qui est compatible avec le maintien d'une hypersécrétion d'insuline 24 heures après l'administration.

- Par la suite, et au fur et à mesure que le traitement par le HB 4I9 se prolonge, la glycémie à jeun s'abaisse ainsi que le niveau de la glycémie considérée tout au long de la journée. Après 4 mois de traitement, la courbe nyctémérale de la glycémie demeure basse pendant 24 heures, réalisant pratiquement un plateau dont le niveau se situe autour de 0,55g de glucose par litre de sang.

.../...

Diverses hypothèses peuvent être proposées pour expliquer l'abaissement progressif de la glycémie initiale à jeun constaté au cours de la prolongation du traitement ainsi que celui du niveau de la glycémie considéré tout au long de la journée.

I°Il peut s'agir, en ce qui concerne le taux de la glycémie initiale à jeun, du reliquat de l'action hypoglycémiante de la dose de HB 419 administrée 24 heures auparavant et qui peut cependant se prolonger au-delà de cette durée. Cependant, cette explication n'est que partiellement satisfaisante car alors, on ne comprendrait pas pourquoi l'abaissement glycémique observé après 4 mois de traitement par le sulfamide hypoglycémiant est supérieur à celui constaté après un mois de traitement.

2°Il peut s'agir d'une fixation et d'une accumulation du HB 419 dans le tissu réticulo-endothélial. Le sulfamide se trouverait par la suite libéré et exercerait son action hypoglycémiante. Cette hypothèse n'arrive pas cependant à convaincre totalement.

3°Il peut s'agir d'une modification du seuil de sensibilité de la cellule bêta, soit au glucose, soit au HB 419. S'il en était ainsi, la cellule réagirait au sulfamide (pour des concentrations de glucose ou de HB 419 plus basses) en sécrétant davantage d'insuline qu'une cellule bêta normale.

4°Il peut s'agir d'un accroissement du mombre des cellules bêta sous l'effet de l'action bêtacytotrophique du HB 419, en particulier pour la courbe obtenue après 4 mois de traitement. Ces cellules sécrèteraient davantage d'insuline, provoquant ainsi la baisse de la glycémie. C'est l'hypothèse qui parait la plus vraisemblable. Il convient de remarquer toutefois, que 24 heures après la dernière administration du produit, l'animal est encore sous l'influence du sulfamide qui stimule les cellules bêta.

.../...

5° Il peut s'agir d'une addition des quatre effets précédents envisagés comme hypothèse.

6°Il peut s'agir d'une augmentation de la sensibilité sous l'effet du traitement chronique sulfamide des cellules extra-pancréatiques (cellules hépatiques, cellules adipeuses, cellules musculaires) à l'insuline sécrétée et circulant dans le torrent circulatoire. Cette hypothèse demeure cependant entièrement à démontrer.

b) On a étudié d'autre part le comportement non seulement de la glycémie, mais aussi celui de l'insuline à jeun, d'abord au cours d'une période de référence, préalable à tout traitement, ensuite à des périodes de temps variable, en cours de traitement, IO jours, I mois, 4 mois. Les prélèvements de sang étaient effectués dans la veine jugulaire I8 heures après le dernier repas et 24 heures après la dernière prise de glibenclamide. L'insuline était dosée dans le plasma par la méthode radioimmunologique B de Hales et Randles.

On constate que le taux de l'IRI plasmatique s'élève progressivement en même temps que la glycémie s'abaisse.

Ce fait suggère donc que l'augmentation progressive de l'aire d'hypoglycémie des courbes nycthémérales en cours de traitement est due à l'augmentation de la quantité d'insuline présente dans le sang par rapport à la période de référence.

Cette interprètation est en accord avec les comstatations histologiques que l'on a pu effectuer sur le pancréas prélevé au cours de biopsies. Deux mois après l'arrêt du traitement d'une durée de 5 mois par le HB 4I9, on a constaté que le pancréas contenait de nombreux îlots de Langerhans néoformés s'infiltrant entre les masses acineuses; ils présentaient des interdigitations comparables à celles que l'on a précedemment décrites.

.../...

De nombreux petits îlots riches en saccules renfermant des granules d'insuline étaient également présents. Cela signifie que les effets histologiques bêtacytotrophiques ne sont pas fugaces, mais persistent pendant plusieurs mois après l'arrêt de l'administration du produit.

c) On a également recherché quelle quantité d'insuline était nécessaire pour reproduire chez le chien normal les mêmes effets sur la glycémie que ceux provoqués par le HB 419.

Pour réaliser cette expérience, on a utilisé une méthode expérimentale et un appareillage conçus dans le laboratoire. Lors d'un premier temps opératoire, deux cathéters ont été introduits chez un chien anesthésié dans deux veines superficielles, en l'occurence dans la veine céphalique des deux membres antérieurs. L'animal était ensuite placé dans une cage munie d'un dispositif spécial. Celui-ci permettait, chez le chien eveillé, menant une vie normale, de perfuser d'une manière continue une solution d'insuline dans une des veines et de prélever simultanément du sang dans la veine controlatérale, afin d'effectuer des dosages de glycémie de façon continue à l'auto-analyseur Technicon. Des dosages d'insulinémie pouvaient également être faits.

On a ainsi établi que pour maintenir (18 heures après le dernier repas) un abaissement glycémique de 30 à 35 %, il fallait administrer d'une manière continue 0,85 unités d'insuline par kg et par 24 heures, soit 12,75 unités par 24 heures pour un chien de 15 kg.

Le HB 419 a donc apparemment provoqué en 4 mois la synthèse et la sécrétion d'un excès de 1530 unités d'insuline endogène en plus de la quantité normalement sécrétée.

Il est logique de penser que ce résultat est la conséquence de l'action bêtacytotrophique du HB 419 (augmentation du nombre des îlots, des cellules bêta et de la synthèse de l'insuline) et de l'action bêtacytotropique que ce produit exerce sur la sécrétion d'insuline endogène.

.../...

On doit cependant souligner que le calcul ci-dessus n'a qu'un caractère approximatif. En effet, en plus de son action insulino-sécrétrice directe sur les cellules bêta des îlots de Langerhans, le glibenclamide, d'une part potentialise les effets hypoglycémiants de l'insuline et d'autre part, possède peut-être d'autres effets de moindre importance qui peuvent éventuellement s'ajouter pour constituer l'action hypoglycémiante totale du sulfamide.

Rappelons que les expériences antérieures réalisées sur le chien privé chirurgicalement des 9/10è du pancréas avaient montré que l'administration de sulfamide hypoglycémiant pendant plusieurs mois et même plusieurs années ne provoque pas l'épuisement des cellules bêta des îlots de Langerhans et retarde d'une manière considérable l'installation du diabète sucré exerçant ainsi une remarquable action préventive.

Vis-à-vis de l'action néogénétique sur les îlots de Langerhans et les cellules bêta (action bêtacytotrophique), le glibenclamide parait donc se comporter comme les autres sulfamides hypoglycémiants qui l'ont précédé dans l'expérimentation animale et humaine.

CONCLUSION

Les conclusions que l'on peut tirer des expériences qui ont été effectuées sont les suivantes :

I) Le HB 419 est un sulfamide hypoglycémiant extrêmement actif, que le produit soit administré par voie intraveineuse ou par voie orale.

Dans les conditions expérimentales, il a été comparé au Tolbutamide et s'est avèré 240 fois plus actif que ce dernier lorsque les doses utilisées sont exprimées en poids et 440 fois plus actif lorsque les doses sont exprimées en moles.

.../...

2) Le produit ne manifeste pas d'action hypoglycémiante chez l'animal totalement dépancréaté. Le pancréas est donc nécessaire à son action.

3) On a démontré chez le chien anesthésié ou éveillé que l'action du produit (que celui-ci soit administré par voie intraveineuse ou par voie digestive) se traduit par une augmentation considérable de la quantité d'insuline sécrété par le pancréas.

   Cette action se prolonge pratiquement pendant 24 heures. Le produit est donc doué d'une action hypoglycémiante et insulino-sécrétrice (action bêtacytotrophique).

4) Le HB 4I9 potentialise chez le chien totalement dépancréaté les effets hypoglycémiants propres d'une dose-test d'insuline.

5) L'action directe du produit sur le pancréas a été démontré sur le pancréas isolé et perfusé du rat.

6) le HB 4I9 s'oppose aux effets inhibiteurs du diazoxide sur l'insulino-sécrétion "in vivo" chez le chien et "in vitro" sur le pancréas isolé et perfusé du rat.

7) Chez la souris le HB 4I9 administré chroniquement stimule la néogénèse des îlots de Langerhans et des cellules bêta. Il est donc doué de l'action bêtacytotrophe.

8) Chez le chien normal, l'administration chronique de HB 4I9 a pour effet d'abaisser la glycémie à jeun et la courbe de la glycémie nyctéméralc (dosée pendant les 24 heures de la journée). L'expérimentation effectuée suggère que sous l'influence de l'administration prolongée de HB 4I9, la quantité d'insuline endogène synthétisée et sécrétée en plus de celle qui est normalement sécrétée et synthétisée est considérable.

.../...

9) Le HB 4I9 possède donc toutes les actions précédemment attribuées aux sulfamides hypoglycémiants antérieurement décrits, mais leur manifestation nécessite des doses infiniment moindres.

Cette activité considérable qui se manifeste à faible dose constitue sans doute un des avantages essentiels de ce produit pour des traitements de longue durée pour lesquels il est important de réduire au maximum l'apport pondéral médicamenteux.

-o-o-o-o-o-o-o-

V ETUDE DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE DU HB 419 (DAONIL) PAR LA METHODE D'ENREGISTREMENT CONTINU DE LA GLYCEMIE

Depuis plus de vingt ans, l'action hypoglycémiante des sulfonylurées est largement utilisée dans le traitement du diabète sucré.

La synthèse de très nombreux dérivés actifs a été obtenue; nombre d'entre eux sont venus enrichir la pharmacopée du diabètologue. Le glibenclamide ou HB 419 ou DAONIL (N- méthoxy-2-chloro-5 benzamido -2 éthyl -4 benzène sulfonyl N'-cyclo hexyl-urée) est l'un des plus récents et des plus éfficaces.

L'efficacité de cette sulfonylurée est amplement démontrée par des essais cliniques portant sur des séries importantes de sujets; notre propos n'est pas de les coroborer, mais d'étudier les modalités de son action grâce à une technique particulière : l'enregistrement glycémique en continu, associé au dosage de l'insulinémie (I.R.I)

MATERIEL ET METHODES

I) Les enregistrements de la glycémie en continu sont réalisés à l'autoanalyseur Technicon

Ce dispositif comprend :

- une pompe proportionnante
- un dialyseur à 37°
- un bain-marie à 95°C
- un colorimètre à flux continu relié à un enregistreur.

La méthode de dosage employée est celle de HOFFMANN modifiée, basée sur la réduction du ferricyanure de potassium (jaune) en ferrocyanure incolore, par le glucose dialysé, en milieu alcalin et chaud.

.../...

La décoloration proportionnelle à la quantité de glucose est évaluée par colorimètre.

Un étalonnage est effectué avant et après l'épreuve. Les valeurs normales de la glycémie à jeun obtenues par cette méthode sont de 0,90 ± 0,10 g/l.

2) <u>Le malade est relié à l'appareil par l'intermédiaire d'un cathéter en polyéthylène.</u>

Introduit stérilement dans la veine de l'avant-bras, à l'intérieur d'une aiguille-guide.

On procède en début d'épreuve à une héparinisation légère, destinée à éviter une coagulation dans l'analyseur.

Le débit de la pompe proportionnante est de 0,16 ml/mn, soit 9,6 ml/heure. Le prélèvement sanguin nécessaire à un enregistrement de plusieurs heures est donc tout à fait tolérable.

3) <u>Des dosages intermittents de l'insulinémie sont pratiqués pendant l'enregistrement</u>.

Cinq millilitres de sang sont recueillis sur héparine par ponction veineuse et centrifugés à 4°.

Le plasma obtenu est immédiatement congelé en attendant le dosage.

L'insulinémie est obtenue par la méthode radioimmunologique dite de double précipitation de Hales et Randle, dont voici rapidement le principe : l'insuline du plasma étudié réagit sur un anticorps approprié pour donner un complexe soluble dans le milieu utilisé. Une insuline témoin marquée à l'iode I31 est alors mise en compétition avec l'insuline plasmatique pour la formation d'un complexe insuline anticorps. L'addition de sérum anti-gammaglobuline de cobaye fait précipiter le complexe "insuline plasmatique -insuline marquée-anticorps" dont la radioactivité est mesurée par comptage. Cette radioactivité est inversement proportionnelle au taux d'insuline plasmatique du sujet qui est obtenu en µU/ml par comparaison avec une gamme étalon.

.../...

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

I) Choix des malades

Cette étude a été réalisée chez un groupe de 19 malades ne présentant pas de contre-indication à l'usage des sulfonylurées.

2) Technique d'étude des observations

A - Bilan pré-thérapique

Avant toute prescription de DIONIL, chaque sujet a fait l'objet des investigations suivantes :

- Bilan clinique, biologique et paraclinique complet, à la recherche des complications dégénératives de la maladie.

- Bilan nutritionnel : Evaluation de la ration calorique quotidienne spontanément absorbée par le sujet et prescription d'un régime adapté à chaque cas.

- Bilan de la glycorégulation comportant :

o une glycosurie des 24 heures (3 bocaux)

o un enregistrement continu de la glycémie d'une durée minimum de 10 heures, période pendant laquelle le sujet prend ses repas aux horaires habituels, la diététique étant conforme au régime prescrit.

Au cours de l'enregistrement continu, des prélèvements sont pratiqués pour dosage radioimmunologique de l'insuline :

- à jeun,
- 1 heure après le petit déjeuner,
- avant le repas de midi,
- 2 heures après le repas de midi,

.../...

- à 17 heures,

pour les malades étudiés par enregistrement continu diurne,

- avant le repas du soir,
- 2 heures après le repas du soir,
- à 0 heure,
- et à 7 heures,

pour les malades étudiés par enregistrement de nuit.

B - Période thérapeutique

Au cours de cette période et en fonction du bilan du départ, le malade est soumis à une thérapeutique par le DAONIL, dans des conditions diététiques strictement surveillées.

L'équilibration est contrôlée par la glycosurie des trois bocaux déterminée quotidiennement au clinitest et éventuellement par des contrôles du cycle glycémique. La posologie du DAONIL est adaptée pendant cette période en fonction du résultat des contrôles quotidiens.

C - Bilan d'équilibration

Lorsqu'un équilibre satisfaisant semble être obtenu, un nouveau bilan de la glycorégulation est entrepris comportant :

- une glycosurie des 24 heures
- un enregistrement continu de la glycémie et une étude de l'insulinemie dans les mêmes conditions techniques que lors du bilan préthérapeutique, les conditions diététiques étant strictement identiques à celles de la période d'équilibration.

.../...

D - Dix-neuf malades ont été étudiés selon ce protocole

- I4 malades ont subi :

o un enregistrement diurne de IO heures avant le traitement

o un enregistrement diurne de IO heures sous traitement

- 3 malades ont subi :

o un enregistrement nocturne de IO heures avant traitement,

o un enregistrement nocturne de IO heures sous DAONIL

- 2 malades ont subi :

o un enregistrement diurne de IO heures avant traitement,

o un enregistrement de 24 heures sous DAONIL

Malgré leur suggestion importante, ces examens ont été dans l'ensemble bien acceptés et toujours bien tolérés par le malade.

ANALYSE DES RESULTATS OBTENUS

I) Critères d'appréciation

Les résultats obtenus peuvent être classés en trois catégories :

- Bons résultats : glycémie sous traitement inférieure à 2 g/l. Glycosurie des 24 heures inférieure à 20 g.

- Résultats moyens : l'enregistrement continu de glycémie montre des valeurs inférieures à 2 g/l et des valeurs supérieures à 2 g/l. La glycosurie dépasse 20 g par 24 heures, mais glycosurie et glycémie sont inférieures à celles qui étaient relevées avant l'administration du produit.

.../...

- Echecs : l'enregistrement continu de la glycémie révèle des niveaux constamment supérieurs à 2 g/l.

2) Etude analytique des graphiques d'enregistrement continu

A - En fonction de la qualité des résultats

a) Bons résultats.

o Avant traitement

- La glycémie de base à jeun, se situe à un niveau très variable selon les malades, les extrêmes varient entre 0,95 g/l et 2,20 g/l

- La montée glycémique après le petit déjeuner est toujours importante, parfois supérieure à celle obtenue après le repas de midi. Son amortissement est par contre assez rapide. (Il est bien connu que le petit déjeuner à la française apporte une quantité importante de glucides d'absorption rapide).

- L'élévation glycémique après le repas de midi est dans l'ensemble plus lente et le niveau maximum atteint est sensiblement comparable ou parfois inférieur à celui obtenu après le petit déjeuner. La descente glycémique à partir du maximum atteint est toujours lente, l'hyperglycémie post-prandiale persistant souvent plus de trois heures.

o Sous DAONIL

- Dans tous les cas, on assiste à une normalisation de la glycémie à jeun, les extrêmes variant entre I g/l et I,20 g/l.

.../...

- Les pics glycémiques post-prandiaux sont considérablement amoindris, particulièrement après le repas de midi, le temps de retour au niveau glycémique basal est toujours beaucoup plus court.

- L'allure générale de la courbe est beaucoup plus stable, les oscillations glycémiques sont parfois insignifiantes.

b) Résultats moyens

o Avant traitement

Les constations faites au paragraphe précédent restent valables. Toutefois, les niveaux glycémiques observés avant traitement par le DAONIL sont en général plus élevés.

o Sous DAONIL

- Les glycémies de base à jeun sont toujours nettement inférieures à celles observées avant traitement, les extrêmes variant entre I g et I,5 g/l.

- Les oscillations glycémiques post-prandiales sont également amorties mais d'une façon moins nette que dans le groupe des bons résultats.

o Il convient de faire deux remarques au sujet de ce groupe de résultats :

I) Dans plusieurs cas, l'équilibre glycémique obtenu n'est pas satisfaisant malgré une glycémie à jeun faible (aux environs de I,20 g), ce qui tend à prouver que la glycémie à jeun est un critère tout à fait insuffisant dans la surveillance de l'équilibration d'un diabète.

.../...

2) Dans ce groupe de résultats moyens (8 cas) figurent 3 sujets qui, sans la technique d'enregistrement continu auraient été classés parmi les bons resultats. En effet :

- Leur glycosurie des 24 heures sous DAONIL est nulle.

- Les valeurs de la glycémie correspondant à l'horaire classique du cycle glycémique sont inférieures à 2 g

  L'enregistrement continu de la glycémie apparait comme un critère plus fidèle et certainement plus sévère de l'équilibration du diabète.

C) Echecs

- Dans ce groupe (4 cas), les courbes d'enregistrement continu de la glycémie montrent des niveaux post-prandiaux très importants, souvent supérieurs à 4 g. Le tracé revêt parfois des aspects tres irréguliers ou en dents de scie qui échappent à toute description systématisée.

- Sous DAONIL, l'effet hypoglycémiant lorsqu'il existe est tout à fait insuffisant, la courbe d'enregistrement continu de la glycémie est aussi désorganisée.

B - En fonction des horaires

a) Enregistrement de 24 heures

Deux enregistrements continus de 24 heures sous DAONIL ont été réalisés; ils étaient precédés par un enregistrement diurne de IO heures, avant traitement.

.../...

- Le premier cas est à considérer comme "bon résultat" et les constatations faites pour les enregistrements de IO heures de jour restent valables. Il faut toutefois remarquer la stabilité de la glycémie nocturne et son niveau particulièrement bas (entre 0,50 et 0,60 g/l).

- Le second enregistrement de 24 heures a révélé une équilibration moyenne. L'amortissement des hyperglycémies post-prandiales est moins satisfaisante, mais ici également, la glycémie nocturne (entre 0h et 8h) reste très stable et à un niveau bas (entre 0,60 et I g/l).

b) Enregistrement de IO heures de nuit

Nous avons réalisé trois enregistrements nocturnes de IO heures, avant et sous traitement par le DAONIL :

- 2 échecs
- I résultat moyen.

Dans les trois cas, la glycémie nocturne sous traitement était stable, régulière et considérablement inférieure à son niveau précédent.

Chez un de ces sujets, malgré une équilibration globale à considérer comme moyenne, la glycémie de la seconde partie de la nuit était inférieure à I g.

3) Etude analytique des mesures d'insulinémie en fonction des résultats obtenus.

A- Bons résultats

- Avant traitement

Les taux d'insulinémie sont soit normaux, soit augmentés (qu'il s'agisse de l'insulinémie basale à jeun ou de l'insulinémie post prandiale).

Les taux extrêmes que nous avons relevés sont de :

- I5 et 55 µU/ml pour l'insulinémie à jeun
- I5 et I38 µU/ml pour l'insulinémie post-prandiale.

- Sous DAONIL

L'insulinémie de base est soit pratiquement identique, soit plus faible (3 cas sur 8).

Les décharges insuliniques post-prandiales sont en général considérablement supérieures à celles observées avant traitement.

Il semble toutefois qu'on puisse distinguer deux types de réponse insulinique à la stimulation conjuguée par la sulfonylurée et le glucose alimentaire.

D'une part des insulinémies constamment élevées mais de niveau voisin dont l'action régulière semble prouvée par la décapitation des pics glycémiques de l'enregistrement continu.

D'autre part, dans certains cas des décharges insulinémiques très importantes parfois supérieures à 250 U/ml. Ces taux majeurs d'insulinémie n'entraînent pas de chute brutale de la glycémie, mais une baisse lente et progressive.

B- Resultats moyens

L'étude des niveaux de l'insulinémie avant traitement aboutit aux mêmes remarques que précédemment.

Le DAONIL ne modifie pas ou élève légèrement l'insulinémie à jeun, par contre, les décharges insuliniques post-prandiales sont nettement supérieures, toutefois l'augmentation obtenue est plus faible que dans le groupe précédent.

.../...

On peut en outre remarquer que malgré un niveau insulinique constant, on assiste parfois à une baisse de la glycémie, ce qui pose le problème de l'efficacité et du débit insulinique, sous DAONIL.

C- Echecs

Dans les deux cas où une comparaison peut être établie, il est tout à fait remarquable de constater que l'insulinémie avant traitement se situe à des niveaux très faibles, aucune augmentation significative n'est obtenue sous DAONIL.

Ces résultats démontrent à posteriori qu'il ne s'agissait pas d'indications "limites" comme le bilan standard le laissait supposer mais de mauvaises indications.

4) Influence de la posologie

De l'avis de tous les cliniciens, la dose d'entretien moyenne de DAONIL se situe entre 5 et I5 mg par jour. La forte activité du produit et la variabilité des réponses individuelles invite à une adaptation très progressive de la posologie.

Dans notre courte série, l'étude des enregistrements continus de glycémie et des taux d'insulinémie conduit à proposer la répartition suivante :

- Quand la dose quotidienne utile est inférieure ou égale à IO mg (2 comprimés), cette dose peut être absorbée en une seule prise.

Les niveaux glycémiques et insulinémiques diurnes et nocturnes tendent à prouver que cette prise unique doit avoir lieu au petit déjeuner. Elle est suffisante pour couvrir le nycthémère :

- Quand la dose quotidienne est supérieure à IO mg (I5 mg en général soit 3 comprimés) on estime qu'un fractionnement est préférable, tout en conservant la plus grande partie de la dose pour la prise du petit déjeuner.

.../...

La répartition suivante a toujours donné satisfaction au point de vue glycémique et insulinémique :

- 2 comprimés au petit déjeuner,
- 1/2 comprimé au repas de midi
- I/2 comprimé au repas du soir.

Remarquons toutefois qu'un dosage plus faible des comprimés aurait peut-être permis une adaptation posologique plus souple.

Dans certains diabètes légers, la dose de 2,5 mg peut être suffisante. Rares sont les sujets qui nécéssitent une dose supérieure à I5 mg/j.

CONCLUSION

I) Le DAONIL est une sulfonylurée dont l'action hypoglycémiante est particulièrement importante.

2) Ses indications sont celles de tous les sulfamides hypoglycémiants.

3) Après 8 à IO jours de traitement, les enregistrements indiquent, dans les résultats bons ou moyens, que la glycémie a non seulement baissée par rapport aux valeurs de départ, mais qu'elle est également beaucoup plus stable :

- L'action hypoglycémiante est non seulement importante, mais aussi régulière et prolongée sur l'ensemble du nycthémère,

- Les variations post-prandiales de la glycémie sont considérablement amorties sous DAONIL.

4) La chute glycémique n'est pas proportionnelle à l'intensité de la réponse insulinique.

.../...

5) L'action du DAONIL reste identique après administration chronique du produit : il n'y a donc pas épuisement de l'action.

6) L'adaptation de la posologie doit être progressive et prudente, en raison de l'activité importante du produit et de l'impossibilité de se guider sur la posologie d'autres produits antérieurement administrés.

-o-o-o-o-o-o-

VI LE DAONIL EN THERAPEUTIQUE

L'introduction du DAONIL en thérapeutique marque un progrès fondamental, réaliser le traitement oral du diabète le plus proche des conditions physiologiques.

- L'activité pharmacologique du DAONIL s'exerce au niveau des cellules bêta-langerhansiennes du diabètique à la manière d'un médiateur physiologique.

- La réponse insulinique ainsi induite se rapproche de celle du sujet normal par son efficacité et sa chronologie,

  - Sans épuisement, malgré une administration prolongée

  - A l'aide d'un apport pondéral médicamenteux minime

DAONIL réalise :

- un équilibre de la glycémie réparti sur 24 h
- à l'aide d'une posologie simple I/2 à I comprimé à 5 mg au repas de midi dans 70 % des cas
- sans surcharge médicamenteuse, permettant son administration même en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

I) Intérêt thérapeutique

" La toxicité du produit s'étant avérée très faible et l'index thérapeutique extrêmement élevé, il apparait que le HB 419, estimé par l'étude pharmacologique et pharmacodynamique que nous avons faite, constitue un progrès indiscutable par rapport aux sulfamides utilisés jusqu'ici pour le traitement ou la prophylaxie du diabète "

A. LOUBATIERE

.../...

DAONIL réalise le traitement oral du diabète le plus proche des conditions physiologiques.

I° L'activité pharmacologique du DAONIL s'exerce au niveau et par l'intermédiaire des cellules bêta langerhansiennes du malade, agissant par-là à la façon d'un médiateur physiologique.

L'hyperglycémie constitue le stimulant physiologique principal des cellules bêta langerhansiennes : elle provoque l'insulino-sécrétion et tient également sous sa dépendance la synthèse insulinique.

LE DAONIL

- par son action propre provoque la libération de l'insuline endogène à partir des cellules bêta. Cette insuline, utilisée par l'organisme qui la créé , est dépourvue des propriétés antigèniques de l'insuline exogène.

- il potentialise également le pouvoir insulino-sécréteur du glucose assurant le maximum de l'insulino-sécrétion au moment des repas.

- enfin,chez l'animal, il exerce une action bêta-cytotrophique se traduisant par une néogénèse de cellules bêta fonctionnelles.

2° La réponse insulinique induite par le DAONIL se rapproche de celle du sujet normal par son efficacité et sa chronologie.

Chez les diabètiques presentant encore un pancréas fonctionnel avec des réserves insuliniques mobilisables, on a pu mettre en évidence une "paresse" de la sécrétion insulinique se traduisant sur le plan biologique par un retard et une insuffisance initiale de l'insulino-sécrétion au moment de la charge glucosée.

.../...

Sous l'action du DAONIL, la réponse insulinique a tendance à se normaliser :

- survenue plus rapide de l'insulino-sécrétion

- adaptation immédiate de celle-ci à l'intensité de la charge glucosée;réalisant l'équilibre de la glycémie corrigeant les pics hyperglycémiques post-prandiaux.

- reproduction à distance de la prise de DAONIL, des mêmes effets lorsqu'on renouvelle la charge glucosée, par sensibilisation accrue des cellules bêta langerhansiennes au stimulus glucosé.

3° Les effets du produit ne s'épuisent pas malgré une administration prolongée.

Il a été possible de diminuer la posologie de DAONIL après quelques mois de traitement en observant la même action hypoglycémiante qu'en début de traitement, contrairement à ce que l'on observe généralement avec les autres sulfamides.

4° L'apport pondéral médicamenteux est minime.

Le produit agit pour des concentrations sériques proches du millième de mg par ml; ce point est important à souligner, lorsqu'on entreprend un traitement, par définition, au long cours.

-o-o-o-o-o-o-

.../...

VII LE DAONIL MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

I) L'instauration du traitement par le DAONIL est simple.

Il n'existe pas au départ de dose de charge et la dose initiale utilisée se révèle souvent être la dose éfficace d'entretien.

La prise unique du DAONIL au repas de midi pour une posologie quotidienne inférieure à 2 comprimés assure le contrôle du diabètique pour toute une journée. L'équilibre est obtenu dans 70 % des cas avec I/2 à I comprimé.

Les examens biologiques qui permettent de s'assurer de l'équilibre glycémique obtenu sont ceux classiquement utilisés chez tous les diabètiques :

- recherche du glucose et des corps cétoniques dans les urines généralement pratiquée par le malade lui-même en utilisant des réactifs tout préparés.

- dosage de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale lorsque la glycosurie est obtenue.

Un examen important pour apprécier l'équilibre glycémique obtenu est le dosage de la glycémie après le repas, certains diabètiques ayant des glycémies à jeun relativement peu élevées (aux environs de I20 mg pour I00 ml) mais présentant par contre des flèches hyperglycémiques élevées après la charge glucosée fournie par le repas.

.../...

2) Le schéma thérapeutique général peut donc être ainsi résumé :

I° Posologie :

I/2 à 3 comprimés par jour
En prise unique au début du repas de midi
En prises réparties au moment des repas pour 2 comprimés ou plus

2° Diabète de découverte récente

Commencer par I/2 comprimé
Progresser par I/2 comprimé en fonction du contrôle jusqu'à l'équilibre
L'équilibre est obtenu dans 70 % des cas avec I/2 à I comprimé

3° Diabète déjà traité par les anti-diabètiques oraux

Un jour de suspension thérapeutique
Bien équilibré : commencer par I/2 comprimé
Mal équilibré : commencer par I comprimé
Progresser ensuite par I/2 comprimé

4° Cas particuliers

a) de pratique courante : Association avec les biguanides dans les diabètes difficiles à équilibrer.

Elle est possible avec DAONIL. Commencer par I comprimé de DAONIL et prescrire les biguanides selon leur posologie propre.

b) de pratique hospitalière : Malades traités à l'insuline.

L'association DAONIL-Biguanides peut être substituée à l'insuline chez certains malades non acidosiques qui s'étaient révélés impossibles à équilibrer avec toutes les associations déjà essayées par voie orale.

.../...

5° Règles générales

- Les règles diététiques du traitement anti-diabètique ne sont pas modifiées par la prescription de DAONIL.

- L'observation précise des règles de posologie permet d'éviter les risques d'hypoglycémie liés à l'activité anti-diabètique du produit.

- Le bon équilibre du diabète se juge actuellement, non seulement sur la glycémie à jeun et la glycosurie des 24 heures ou après le repas, mais encore sur la valeur de la glycémie mesurée 2 heures après le repas.

3) DAONIL ET LE DIABETIQUE DE DECOUVERTE RECENTE

En fonction des recherches cliniques effectuées dans différents services diabètologiques et portant sur un grand nombre de malades, le traitement par le DAONIL associé au régime adéquat, permet d'obtenir un très bon ou un bon résultat = équilibre chez 85 à 90 % des diabètiques de découverte récente, non insulino-dépendants et n'ayant jamais reçu de traitement antidiabétique en dehors du régime de restriction glucidique.

L'équilibration du diabètique est obtenue en administrant au début du traitement I/2 comprimé de DAONIL soit 2,5 mg, avant le repas de midi. Lorsqu'il est nécessaire d'augmenter la posologie initiale, on procède par paliers de I/2 comprimé en contrôlant à chaque fois l'équilibre glycémique obtenu.

Mais dans 70 % des cas l'équilibration est obtenue en traitement ambulatoire, avec une posologie de I/2 à I comprimé de DAONIL en prise unique au repas de midi.

.../...

4) DAONIL ET LE DIABETIQUE DEJA TRAITE PAR UN SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT.

a) Les caractéristiques thérapeutiques du DAONIL

- apport pondéral médicamenteux très faible, sans possibilité de surcharge chimiothérapique

- efficacité supérieure à celle des autres antidiabètiques oraux assurant au malade un équilibre satisfaisant de la glycémie à tous moments de la journée, même dans les cas où le diabètique etait auparavant difficilement contrôlé par la thérapeutique orale.

- tolérance organique remarquable du DAONIL et absence pratiquement totale d'effet antabus

constituent autant d'arguments que l'on ne peut négliger lorsqu'on entreprend un traitement par définition au long cours et justifient pleinement le changement de thérapeutique.

b) Les modalités pratiques du traitement seront légèrement différentes suivant la qualité de l'équilibre obtenu auparavant

Après un jour de suspension thérapeutique

I) si le diabètique était bien équilibré par les antidiabètiques oraux, on commencera le traitement par I/2 comprimé de DAONIL

2) si le diabètique était auparavant mal équilibré, on commencera le traitement par I comprimé de DAONIL

3) quel que soit le malade, on augmentera ensuite la posologie, s'il y a lieu, par palier d'I/2 comprimé.

.../...

c) Les résultats enregistrés au cours des différentes étu-
cliniques pratiquées avec le DAONIL montrent :

qu'un bon ou très bon équilibre glycémique

attesté par le dosage de la glycémie post-prandiale montrant la décapitation de la flèche hyperglycémique

pourra être obtenu

- chez tous les diabètiques auparavant contrôlés par les antidiabètiques oraux classiques

- chez 45 % des sujets chez lesquels un équilibre glycémique satisfaisant n'avait pu être obtenu par le traitement antidiabètique oral (échecs primaires ou secondaires des sulfamides hypoglycémiants classiques).

5) DAONIL ET LE DIABÈTE QUE TRAITE PAR L'INSULINE

L'insulinothérapie est instituée chez le diabètique lorsqu'il s'agit d'un sujet insulino-dependant par suite d'un épuisement pancréatique total ou relatif.

Mais parfois, le caractère insulino-dépendant n'est pas évident et c'est parce que les thérapeutiques antidiabètiques orales classiques se sont révélées impuissantes à l'équilibrer que le sujet a dû être traité par l'insuline.

Dans cette éventualité, un essai de traitement par le DAONIL (actif dans 45 % des cas même lorsque les autres thérapeutiques orales ont échoué) peut être tenté en milieu hospitalier.

.../...

6) DAONIL ASSOCIE AVEC UN BIGUANIDE

Dans certains cas de diabète difficile à équilibrer, un contrôle glycémique correct n'a pu être obtenu par le DAONIL seul, même administré à la dose de I5 mg, soit 3 comprimés.

Dans ces cas particuliers, l'association du DAONIL et d'un biguanide peut permettre d'obtenir l'équilibre glycémique recherché.

Une telle association est facile à réaliser : la posologie du DAONIL est, au départ, de I comprimé et le biguanide est prescrit suivant sa posologie usuelle. Si l'on doit par la suite augmenter la posologie du DAONIL, on procèdera comme d'habitude par paliers de I/2 comprimé.

On procèdera également de la même façon chez les diabètiques déjà traités par l'association d'un biguanide et d'un sulfamide.

7) CONTRE-INDICATIONS DU DAONIL

Etant donné l'activité et la tolérance du DAONIL, très supérieures à celles des autres sulfamides hypoglycémiants oraux, on a pu dire qu'il existait non pas des contre-indications mais simplement des "non-indications".

I° En premier lieu, étant donné le mode d'action du DAONIL, lequel réclame l'éxistence du pancréas encore partiellement fonctionnel, on ne peut pas sevrer les diabètiques insulino-dépendants vrais. Le diabète juvénile constitue donc une "non-indication" absolue.

2° Suivant le même principe, les diabètes instables, les décompensations acidosiques, les précoma et les coma diabètiques survenant à la suite d'un non-fonctionnement pancréatique transitoire ou définitif et réclamant un apport insulinique important ne devront pas être traités par le DAONIL

.../...

3° Tous les processus susceptibles d'entraîner un dérèglement important de l'équilibre glycémique tels que les accidents, les interventions chirurgicales majeures, les infections fébriles, pourront nécessiter éventuellement et pour un temps limité un traitement par l'insuline.

4° Dans l'insuffisance rénale sévère, l'emploi des sulfonylurées en général est délicat, en raison des risques d'accumulation et la surveillance initiale en milieu hospitalier se justifie.

5° Il parait actuellement admis que les malformations foetales que l'on peut voir au cours d'une grossesse chez une femme diabètique sont essentiellement dues au trouble de l'équilibre glucidique existant chez la mère et que le traitement par les sulfonylurées n'exerce aucune influence sur l'embryon.

Toutefois, faute de recul et malgré l'absence d'effet tératogène chez l'animal, l'administration du DAONIL doit cependant être suspendue et remplacée par l'insulinothérapie s'il y a lieu.

-o-o-o-o-o-o-

.../...

VIII QUELQUES CAS CLINIQUES

OBSERVATION N° I

Madame D.... 67 ans

Diabètique bien équilibrée en ville par I½ comprimé de DAONIL. La malade, à la suite d'un épisode grippal fait une hypoglycémie à 0,28 g qui nécessite son admission à l'hôpital.

Après traitement de la grippe, on reprend le DAONIL à I½ comprimé par jour. La glycémie est basse , aux alentours 0,60 g/l.

On arrête alors le DAONIL, et la malade sort sans traitement avec une glycémie stable à I,40 g/l.

OBSERVATION N° 2

Madame P.... 7I

Entre en état de pré-coma diabètique avec une glycémie à 4 g/l.

Elle sort une dizaine de jours après avec I½ comprimé de DAONIL et une glycémie stabilisée à I,50 g/l.

OBSERVATION N° 3

Madame O.... 65 ans

Vient pour équilibration de son diabète (I,84 g/l). Elle sort dix jours plus tard avec I/2 comprimé de DAONIL deux fois par jour et une glycémie à I,40 g/l.

.../...

OBSERVATION N° 4

Madame B.... 63 ans entre en état de pré-coma diabètique (3 g/l).

On tente le traitement par le DAONIL à raison de I½ comprimé par jour. La glycémie continue de monter; on est obligé de recourir à l'insuline, cette malade étant insulino-dépendante.

OBSERVATION N° 5

Madame F .... 45 ans

Diabètique avec 2,60 g/l. Mise en route du traitement par le DAONIL; on est obligé d'arriver à la dose de 4 comprimés par jour pour obtenir une glycémie stable à I,50 g/l.

OBSERVATION N°6

Monsieur B.... 58 ans

Arrive avec une glycémie à 2 g/l. Il sort équilibré à 0,94 g/l par ½ comprimé de DAONIL par jour.

OBSERVATION N°7

Monsieur D.... 7I ans

Diabètique de longue date; 4g/l à l'entrée dans le Service, sort quinze jours plus tard avec ½ comprimé de DAONIL par jour et une glycémie régulière à I,20 g/l.

OBSERVATION N° 8

Monsieur C.... 5I ans

Diabètique à 2 g/l. Il sort avec une glycémie à 0,96 avec ½ comprimé de DAONIL.

.../...

OBSERVATION N° 9

Madame V.... 72 ans, entre avec une glycémie à 2 g/l. Le traitement par le DAONIL, à raison d'un ½ comprimé par jour ramène la glycémie à I g/l.

OBSERVATION N° IO

Madame B.... 63 ans

Entre pour bilan d'une hypertension au cours duquel on découvre un diabète à 2,5 g/l. On instaure le traitement par DAONIL (½ comprimé par jour) : la glycémie se stabilise à I,50 g/l.

OBSERVATION N° II

Madame S.... 40 ans, entre avec une glycémie à I,50 g/l. On la met à ½ comprimé de DAONIL qui ramène la glycémie à I,IO g.

OBSERVATION N° I2

Madame R.... 80 ans

Diabètique à I,50 g/l. On la met progressivement au DAONIL à la dose de I½ comprimé qui abaisse la glycémie à Ig.

OBSERVATION N° I3

Madame P..... 65 ans

Diabètique adressée pour artérite gangrèneuse du membre inférieur gauche.

La glycémie à l'entrée dans le Service est à 2,22 g/l. La mise au DAONIL à la dose progressive de 2½ comprimés par jour ramène la glycémie stable à I,I5 g - I,20 g/l.

.../...

Il ressort de ces quelques observations que le DAONIL est un auxilliaire thérapeutique remarquablement éfficace, dont la posologie doit être progressive et répartie dans la journée.

Il faut remarquer que le DAONIL ne donne pas de résultat si le diabète est insulino-dépendant, le pancréas ne pouvant répondre à l'action bêta stimulante du DAONIL.

Il est en outre interessant de noter que dans certains cas, le DAONIL provoque une régénération suffisante des cellules bêta des îlots de Langerhans pour que le malade puisse sortir sans traitement, la sécrétion d'insuline étant alors redevenue suffisante.

-o-o-o-o-o-o-

.../...

CONCLUSION

D'après les directives de la Société Allemande de Médecine Interne concernant l'expérimentation des médicaments, il faut accorder une importance particulière à la représentation synthétique des résultats des études cliniques du nouveau médicament étudié. Aussi a-t-on rassemblé toutes les observations concernant l'antidiabètique oral HB 4I9 relevées sur des formulaires types qui avaient été remis aux expérimentateurs au milieu de l'année I968.

On a ainsi rassemblé 5053 cas traités par le HB 4I9.

Le médicament a été administré pendant plus de 6 mois chez 2III patients; parmi ces derniers, 603 ont même été traités pendant plus d'un an. La durée moyenne du traitement a été d'environ 7 mois.

D'après les données concernant l'activité hypoglycémiante du produit, on peut dire que l'efficacité du HB 4I9 est au moins équivalente à celle du chlorpropamide. Ce "potentiel d'action" est nettement mis en évidence lorsqu'on compare ses doses d'activité à celles des autres hypoglycémiants oraux :

5 mg de HB 4I9 (I tablette) ont une activité équivalente à :

environ

I000 mg de Tolbutamide
500 mg de Carbutamide
ou 250 mg de Chlorpropamide.

Les posologies actives du produit se situent entre I,25 et 20 mg, 80 % des patients pouvant être équilibrés par une dose inférieure ou égale à I0 mg. Pour une posologie quotidienne inférieure ou égale à I0 mg, l'équilibre est obtenu dans 93,5 % des cas par une administration unique matinale. Lorsque la dose dépasse I0 mg par jour, il est nécessaire de fractionner les prises, du fait de l'activité puissante du produit.

.../...

Posologie quotidienne d'entretien

D'après la plupart des expérimentateurs, la tablette de 5 mg (avec barrette de cassure centrale) est la dose qui convient le mieux au traitement, en se basant sur la dose optimale efficace.

La plupart des expérimentateurs considèrent la tolérance générale du HB 419 comme bonne, au moins équivalente a celle du Tolbutamide.

Des effets secondaires obligeant à arrêter le traitement ont été observés dans 1,46 % des cas. Des manifestations d'intolérance digestive (nausées, lourdeur et "barre" gastrique, anorexie) ont entraîné l'arrêt du traitement dans 0,52 % des cas. Ce pourcentage est nettement moins important que celui observé avec les autres hypoglycémiants oraux. La tolérance gastro-intestinale du HB 419 est donc supérieure à celle des autres préparations connues jusqu'ici.

On a observé des reactions allergiques dans 0,47 % des cas, dont 2 eczémas photo-allergiques. La tolérance du HB 419 est, là aussi, supérieure à celle des autres hypoglycémiants oraux. Quoique, tout comme pour le carbutamide et le chlorpropamide, la survenue d'un eczéma photo-allergique soit possible avec le HB 419, les manifestations allergiques cutanées sont relativement rares avec ce produit. Dans quelques cas de manifestations allergiques cutanées secondaires à d'autres sulfonylurées, il a même été possible d'administrer du HB 419 à ces malades sans qu'ils présentent à nouveau de telles réactions. Ceci n'est cependant une règle générale : souvent ces malades présentent une allergie à un groupe médicamenteux, dans lequel le HB 419 est inclus.

D'autres manifestations secondaires, telles des céphalées, des bourdonnements d'oreille, des précordialgies ont été observées dans 0,37 % des cas. Ce pourcentage est de l'ordre de celui observé dans les placebothérapies. Il s'agit de phénomènes subjectifs. Les origines en sont diverses et ne sont pas forcément liées à la médication. Mais on ne peut écarter la possibilité, pour certains de ces symptômes, d'une origine hypoglycémique.

.../...

Les contrôles périodiques de la numération-formule sanguine, des tests de floculation et des tests enzymatiques sériques, des épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales, n'ont pas donné de resultats en faveur d'une éventuelle action toxique du HB 4I9.

L'apparition chez certains patients, d'une thrombopénie, était le plus souvent intercurrente, et elle n'a nécessité l'arrêt du traitement que dans 2 cas. Les éventuelles autres affections survenues au cours de traitement n'ont, dans aucun cas traité, pu être imputées au médicament.

Le traitement par le HB 4I9 a dû être interrompu dans I,6 % des cas traités du fait de manifestations hypoglycémiques secondaires. Le diagnostic de l'hypoglycémie n'a pu être objectivé par les examens sanguins que dans une partie des cas. Mais à l'inverse des cas survenus avec le chlorpropamide et le carbutamide, ces réactions hypoglycémiques survenues en cours de traitement par le HB 4I9, ont toujours pu être contrôlées par la thérapeutique. La plupart du temps, elles sont survenues au cours du début de l'expérimentation du nouveau produit, du fait de la méconnaissance de sa puissante activité, et on a pu les éviter par la suite en prescrivant, prudemment, de petites doses lors de la mise en route du traitement.

228 patients ont été traités par le HB 4I9 associé aux biguanides. D'après les résultats actuels de ces traitements, on peut dire que nous disposons là d'un nouveau moyen d'équilibrer un grand nombre d'échecs secondaires.

En résumé, tous les expérimentateurs sont d'accord pour dire que le HB 4I9 est un hypoglycémiant oral actif et bien toléré dans le traitement du diabète de l'adulte chez lequel subsiste encore un reste de fonctionnement des îlots langerhansiens.

-o-o-o-o-o-o-o-

- B I B L I O G R A P H I E -

AUMULLER W. BANDER A. HEERDT R. MUTH K. PFAFF W. SCHMIDT F.H. WEBER H. WEYER R.

Un nouvel antidiabètique de très forte activité.

Azrn. Forsch I966, I6, I640-I64I

BERNHARD H.

Expériences à long terme des agents hypoglycémiants dans le diabète.

Diabètes I965, I4, 59

BERTOYE A. GARIN J.P. MONIER P. BERTRAND J.L. VANZELLE J.L. DECHANME J.P.

A propos d'un cas d'aplasie médullaire après traitement par le carbutamide

Lyon. Med. I966, 2I6, I549

BOISSIER J.R

Recherche d'une éventuelle action tératogène du H.B 4I9 (non publié)

BOISSIER J.R

Expertise toxicologique du G-I25-C (comprimés à 5 mg H.B 4I9) (non publié)

CERVANTES-AMEZENA A. NALDJIAN S. CAMERINI-DAVALOS R. MARBLE A.

Utilisation au long cours du chlorpropamide dans le diabète.

J. Amer. med. Ass. I965, I93, 759

GOLDSTEIN H. H. KRALL L.P.

Etude clinique de la nouvelle "mini pilule", le sulfonylurée H.B 4I9

Diabètes I969,I8, supp. I, 356

HELLERSTROM C. STORK H. WESTMAN S.

Action de quelques sulfonylurées hypoglycémiants sur la consommation en oxygène des îlots pancréatiques isolés de souris.

Diabetologia I968, 4, 393

.../...

LOUBATIERES A.

Les sulfonamides hypoglycémiants

In HAZARD R. CHEYMOL J. BOISSIER J.R. LECHAT P.

Actualités pharmacologiques XXIè série - MASSON Editeur I968, I73-I90

LOUBATIERE A.

Comment comprendre le diabète, comment agissent les thérapeutiques hypoglycémiantes.

J. Med. Montpellier I968, 3, 336-34I

LOUBATIERE A. MARIANI M.M.

Etude pharmacologique et pharmacodynamique d'un sulfonylurée hypoglycémiant particulièrement actif le glybenzcyclamide.

C.R Acad.Sc. Paris, I967, 265, 643-645

LOUBATIERES A. MARIANI M.M. CHAPAL J.

Action synergique entre glucose et sulfamides hypoglycémiants sur l'insulino-sécrétion.

C.R Acad. Sc. Paris, I968, 267, I23-I26

LOUBATIERES A. MARIANI M.M. ALRIC R. HOUAREAU M.H.

Effet sur le développement et la néogénèse des îlots de Langerhans du pancréas d'un sulfamide hypoglycémiant particulièrement actif le glybenzcyclamide.

C.R Acad. Sc. Paris, I968; 267,236-239

LOUBATIERES A. MARIANI M.M. CHAPAL J.

Effets de concentrations croissantes de glucose sur l'insulino-sécrétion. Synergie entre glucose et sulfamides hypoglicémiants.

C.R. Soc. Biol. I968, I62, I575-I580.

LOUBATIERES A. MARIANI M.M. CHAPAL J. ROBES G. DE MALBOSC H.

Etude expérimentale du glybenzcyclamide (H.B 4I9).

IVè cong. Ass. Eur. Et. Diab., Louvain 22-24 Juil I968

LOUBATIERES A. MARIANI M.M. RIBES G. MALBOSC H. CHAPAL J.

Etude expérimentale d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant particulièrement actif le H.B 4I9 ou glibenclamide
- I - action betacytrope et insulino-sécrétrice.

Diabetologia; I969, 5, I-I0

LOUBATIERES A. MARIANI M.M. RIBES G. de MALBOSC H; ALRIC R; CHAPAL J.

Etude pharmacologique d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant particulièrement actif le glibenclamide (HB 4I9)

Arz;Forsch. I969 (à paraitre).

MEHNERT H. KARG E.

Un nouvel antidiabètique oral de la série des sulfonylurées : le glibenclamide (HB 4I9)

Dtsch. med. Wschr. I969, 94, 8I9-824

PFEIFFER E.F.

Thérapeutique antidiabètique orale.

Ost Arztg Ztg. I968, 23, I398-I4I9

QUABBE H.J. KLIEMS G.

Glycémie et insuline plasmatique sous l'influence du tolbutamide et du HB 4I9 chez des sujets normaux et diabètiques.

Journées annuelles de diabètologie de l'Hotel-Dieu I969, I volume, p 302-309, Editions médicales Flammarion, Paris

SCHWARZ H. AMMON J. YEBOAH J.E. HILDEBRANDT H.E. PFEIFFER E.F.

Stimulation de la sécrétion insulinique in vitro par un nouvel agent hypoglycémiant à haute activité spécifique.

Diabetologia, I968, 4, I0-I5

SCHOFFLING K.

Le traitement du diabète à l'aide de comprimés de sulfonylurées, de sulfamides et de biguanides.

Der Diabetiker I968,7, 25I-259

SCHOFFLING K.

Etat actuel du traitement par les sulfonylurées et les biguanides

Therapiewoche, I968, I8, II-20

SIREK O.V. VIGAS M. NIKI A. NIKI H. SIREK A.

Stimulation bêta-adrénergique et insulino-sécrétion chez les chiens après HB 4I9.

Diabetes I969, I8, supp. I, 372-373

COMMUNICATIONS PRESENTEES AU CONGRES DU TEGERNSEE

27 - 29 Janv 1969

Chimie, Pharmacologie, toxicologie, pharmacodynamie

WEBER H. AUMULLER W. FAULAND E. HEERDT R. HUBNER M. MUTH K. WEYER R.

Chimie du HB 419

SCHMIDT F.H. STORK H. BANDER A. PFAFF W.

Pharmacodynamie du HB 419

BANDER A. PFAFF W. RITTER K. WOHLFAHRT A. SCHMIDT F.H.

Pharmacologie du H B 419

LOUBATIERES A. MARIANI M.M. RIBES G. de MALBOSC H? ALRIC R. CHAPAL J.

Recherches pharmacologiques avec le HB 419

HEBOLD G. SCHOLZJ. SCHUTZE. CZERWEK H. BRUNK R.

Epreuves de tolérance au HB 419 au cours de l'expérimentation animale.

HADJU P. SPINGLER H. KOHLER K.F. SCHMIDT F.H.

Etudes physico-chimiques et analytiques du HB 419

SCHMIDT F.H HADJU P. KOHLER K.F. STORK H.

Etude de cinétique pharmacologique avec le HB 419 chez l'animal.

HEPNER W.

Métabolisme du HB 419 chez l'animal.

PFAFF W. SCHONE H.H. SCHRODER H.G.

Mécanisme d'action du HB 419

SIREK O.V. VIGAS M. NIKI.A. NIKI H. SIREK A.

Etude du mécanisme d'action du HB 419 chez le chien

SOLING H.D. WILLMS B. JELLINGHAUS M. KLEINECKE J.

Effet du HB 419 sur le métabolisme du foie isolé perfusé de rats normaux et alloxano-diabètiques

KRUGER F.A

Action du HB 4I9 sur des cellules graisseuses isolées et des foies isolés perfusés d'animaux.

FAULHABER J.D. DITSCHUNEIT H. DITSCHUNEIT H.H.

Apropos de l'action des sulfonylurées D 860, HB 4I9 et tolazamide sur la lipolyse au niveau des cellules graisseuses isolées de rats et d'hommes.

STORK H. SCHMIDT F.H.

Etude un vitro de l'action du HB 4I9 sur les cellules graisseuses isolées.

HELLMAN B.

Observations sur le mécanisme d'action du HB 4I9

GOBERNA R. FUSSGANGER R.D. RAPTIS S. PFEIFFER E.F.

Action du HB 4I9 sur la régulation de la glycémie et l'augmentation de l'insuline immuno-réactive chez des rats porteurs d'une pancréactectomie subtotale.

HINZ M. HUBER V. KARSTEN C. RAPTIS S. PFEIFFER E.F.

Dynamique de l'insulino-sécrétion in vitro : II - Influence de l'administration renouvelée de HB 4I9 sur l'insulino-sécrétion des îlots de Langerhans isolés du rat.

FUSSGANGER R.D. GOBERNA R. JAROSCH J. RAPTIS S. PFEIFFER E.F.

Dynamique de l'insulino-sécrétion in vitro : III - Etude comparative de l'action du HB 4I9 et du tolbutamide sur l'insulino-sécrétion au niveau du pancréas de rat isolé perfusé.

GRODSKY G. CURRY D. BENNETT L.

Action du HB 4I9 sur l'insulino-sécrétion in vitro.

GOORE H.G

Stimulation de l'insulino-sécrétion du pancréas de lapin par le HB 4I9.

KERN H.F

Changements ultra-structuraux au niveau des cellules bêta des rats après administration de HB 4I9

LOFFLER G. TRAUTSCHOLD I. SCHWEITZER T.

Action du HB 4I9 et du tolbutamide sur les îlots de Langerhans isolés de rats.

MALAISSE W. MALAISSE-LAGAE F.

Action du HB 4I9 in vitro sur l'insulino-sécrétion.

WEINGES K.F.

Etude comparative de l'action du HB 4I9 et du tolbutamide in vitro sur la libération de l'insuline à partir des îlots isolés du rat.

HOWELL S.L. LACY P.E.

Etude de l'action du HB 4I9 sur les îlots de Langerhans isolés.

HELLERSTROM C. WESTMAN S. STORK H. SCHMIDT F.H.

Action des sulfonylurées in vitro sur le métabolisme du glucose et des acides aminés au niveau des cellules bêta isolées.

AGUILAR-PARADA E. EISENTRAUT A.M. UNGER R.H.

Action du HB 4I9 sur la sécrétion de l'insuline et du glucagon chez des chiens non endormis.

Pharmacologie clinique

BETZIEN G.

Recherches de pharmacologie clinique sur l'action hypoglycémiante du HB 4I9 chez l'homme normal.

GERRITZEN F.M

Essai clinique préliminaire du HB 4I9 chez le sujet sain.

DUBACH U.C.

Comportement de la glycémie des acides gras libres et de l'insuline (IRI) après administration orale de HB 4I9 à des sujets sains.

DEBRY G. DROUIN P. GOUAUD J.P. MEJEAN L.

Etude de l'activité hypoglycémiante du HB 4I9 chez le diabètique par la méthode des enregistrementsglycémiques en continu. Résultats préliminaires.

BRUNETTI P. SANTEUSIANO F. ARENA D.

Activité insulino-stimulatrice du HB 4I9 chez les sujets normaux (études comparatives avec le tolbutamide)

CHRIST O. HEPTNER W. RUPP W.

Résorption élimination et métabolisme après apport de HB 4I9 marqué au C I4 chez l'homme.

SCHMIDT H.A.E. PETRIDES P.

SCHMIDT H.A.E. PETRIDES P.

Concentration du HB 4I9 et du glucose dans le sang et élimination du HB 4I9 dans l'urine après administration orale de HB 4I9 marqué au C I4.

OTTO H.

Insuline plasmatique chez des sujets sains après administration intra-veineuse et orale de HB 4I9

RAPTIS S. RAU R.M. SCHRODER K.E. PFEIFFER E.F.

Dynamique de l'insulino-sécrétion après administration renouvelée de glucose, tolbutamide et HB 4I9 chez des sujets sains et des diabètiques.

HADDEN D.R. BHATIA S.K. WEAVER J.A. MONTGOMERY D.A.D.

Variations circadiennes du glucose, de l'insuline et des acides gras libres au cours du traitement au long cours par des hypoglycémiants oraux, notamment le HB 4I9.

QUABBE H.J. KLIEMS G.

Comportement de l'insuline plasmatique, de la glycémie et des acides gras libres après apport de HB 4I9 et de tolbutamide chez des sujets métaboliquement sains et des diabétiques.

CANESSA I. VALIENTE S. ARTECA A. GARCIA de los RIOS M. MELLA I. FERRER E.

Comportement des paramètres des métabolismes glucidiques et lipidiques dans le sang après administration orale du HB 4I9, chlorpropamide et tdbutamide.

MRSIC Z. KSIVANEK-SKRABALO L. SKRABALO Z.

Glycémie, acides gras libres et index lymphocytique dans le sang des diabétiques pendant 24 heures au cours du traitement par un nouvel antidiabétique oral du groupe des sulfonylurées : le HB 4I9

ADEZATI L. PRANDOR R. PAGLIAINI R. de LORENZI F. FRESCO. G. AMORE R.

Epreuve au glucagon chez des diabétiques traités par le HB 4I9.

<u>Le HB 4I9 en clinique</u>

MEHNERT H. KARG E.

Etude de la valeur clinique du HB 4I9 chez 300 diabétiques.

RETIENNE K. PETZOLDT R. ZUCKER Ch. KUNKEL W. SCHOFFLING K.

Expérimentation clinique du HB 4I9

RULLJ.A. GONZALVES-MILLAN H. QUIBRERA R. GARCIA-VIVEROS M. LOZANO-CASTANEDA O.

Utilité thérapeutique du HB 4I9 dans le diabète

SCHMIDT H. KOHLER H. DAWECKE H. JAHNKE K.

Etude de l'activité du HB 4I9

DEUIL R. GUINET P. LINQUETTE M. MIROUZE J. RAMBERT P. STAHL J.

Expertise du HB 4I9 en france

BEYER J. ZUCKER Ch. PETZOLDT R. BOHLE E. SCHOFFLING K.

Etude des effets secondaires du traitement au long cours par le HB 4I9.

BERINGER A. DEUTSCH E.

Examens systématiques de contrôle hématologique chez les diabétiques traités par le HB 4I9

SCHRICKER K. Th.

HB 4I9 et hématopoièse

LAMBSDORFF Ch. G (contesse)

La coagulation sanguine au cours du traitement par le HB 4I9

BREIDAHL H.D. WINIKOFF D. MARTIN F.I.R.

Action du HB 4I9 sur la fonction thyroidienne chez les diabétiques.

STOTTER G. SZABO J.

Comportement de la fonction thyroidienne après un traitement au long cours par le HB 4I9.

PETRIDES P. SCHMIDT H.A.E. SCHRAPLER P. CEORGI P. YAZDANFAR A

HB 4I9 et insulino-résistance.

KERP L. WOENCKHAUS J.

Influence des sulfonylurées sur la liaison insuline-anticorps.

KUROW G.

Administration combinée d'insuline et de HB 4I9

KNICK B.

Traitement par le HB 4I9 avec contrôle hépatologique sur une longue période.

LANDA J.

Résultats des biopsies hépatiques pratiquées chez les diabétiques avant et après traitement par le HB 4I9.

WAHL P.

Contrôle enzymatique sous HB 4I9.

BERINGER H.A. DEUTSCH E.

Influence du HB 4I9 sur les dépots graisseux dans le foie des diabétiques.

BOSHELL H.A. CHANDALIA H.B

Utilisation du HB 4I9 dans les diabètes de l'âge mûr: action du médicament sur l'insulino-sécrétion.

RASTOGI G.K

Traitement des diabètes de l'âge mûr par le HB 4I9

KOSAKA K.

Etude clinique du HB 4I9 au japon

TSUJI S.

Etude clinique du HB 4I9 au Japon

KSIVANEK-SKRABALO L. MRSIC Z. SKRABALO Z.

Administration d'un nouvel antidiabétique oral du groupe des sulfonylurées - le HB 4I9 - à des diabètiques du Cantre diabétologique "Vuk Vrhovac" à Zagreb.

KRALL L.P

Etude comparative d'un nouvel antidiabétique : le HB 4I9.

LEUBNER H.

Expérience clinique du traitement par l'antidiabétique oral HB 4I9

PATEL J.C. DHIRAWANI M.K.

Essais cliniques avec le HB 4I9.

VAISHNAVA H. SHARMA G.R. JHAMB J.L SOOD O.P.

Essai clinique du HB 4I9 et étude comparative de quelques paramètres biochimiques.

RENTZSCH K.

Expérience du traitement ambulatoire au long cours par le HB 4I9 chez plus de 200 diabétiques.

GUTSCHE H. HOPKER W.

Hypoglycémies après HB 4I9. Causes, préventions des accidents.

HIRN S. KONIGSTEIN P.

Comportement de la glycémie au cours de l'administration simultanée du HB 4I9 et de l'oxyphenbutazone.

BURNS H.

Etude clinique du HB 4I9 à Sydney

STEEN B. SIGROTH K. SVANBORG A.

Recherches cliniques avec l'antidiabétique oral HB 4I9

CABARROU A. CAINO H.V. BAYLON N.I. del CARMEN PIS RIEZ M. AUCIELLO N. DORIA L. GAGLIARDINO J.J. VITALE A. ADAMO F.

Expérience clinique du traitement du diabète sucré par le HB 4I9

BROGLI H. BELSER F. CONSTAM C. ZOLLIKOFER H.

Etude clinique du HB 4I9 chez des malades hospitalisés et ambulatoires.

STRATMANN F.W.

HB 4I9 et traitement ambulatoire du diabète.

RODRIGUEZ-MINON J.L

Etude comparative avec le HB 4I9

SCHNEIDER T.

Traitement associé par le HB 4I9 et les biguanides.

LOPIS S.

Expérience clinique du HB 4I9

SCHAEFER H.F.

Traitement associé par le HB 4I9 et les biguanides.

GRIENDL W.

HB 4I9 en thérapeutique associé avec les biguanides.

WANDREY H.

Résultats du traitement des échecs secondaires par le HB 4I9 et les biguanides.

MULLER R. BAUER G. SCHRODER R. SAITO S.

Synthèse des essais cliniques de l'antidiabétique oral HB 4I9.

MEHNERT H.

Résumé et discussion des rapports cliniques.

PFEIFFER E.F.

Conclusion.

Numéro spécial de la vie Médicale DAONIL

(à paraitre en Novembre 1969)

LOUBATIERES A.

Pharmacologie

BOISSIER J.R

Etude toxicologique et tératologique

DEBRY G. DROUIN P. GUISARD D. GONAND J.P. MEJEAN L.

Etude de l'activité hypoglycémiante du HB 419 (DAONIL) par la méthode d'enregistrement continu de la glycémie.

AUBERTIN J. BOUR H. DEROT M. DEUIL R. GUINET P. LINQUETTE M. MIROUZE J. RAMBERT P. STAHL J. et COLL.

Etude clinique regroupée de l'expérimentation française du HB 419 (DAONIL).

TCHOBROUTSKY G.

Compte-rendu du congrès du Tegernsee.

Vu le President de These
Monsieur le Professeur DOMART

Vu le Doyen de la Faculté
Monsieur le Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Monsieur MALLET